

HYPOFARYNXCARCINOOM

Landelijke richtlijn

Versie 1.0

Regio: Landelijk
Datum Goedkeuring: 09-01-2007
Methodiek: EBRO
Verantwoording: Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals tumoren (NWHHT)

Inhoudsopgave

Algemeen	1
Epidemiologie.....	2
Etiologie.....	7
Diagnostiek	9
Vroegdiagnostiek.....	9
Diagnostiek primaire tumor.....	10
Beeldvormende diagnostiek.....	11
Verslaglegging.....	12
Volumemetingen.....	13
Kraakbeeninvasie.....	13
Prevertebrale uitbreiding.....	14
Diagnostiek multiple primaire tumoren.....	15
Anamnese en lichamelijk onderzoek.....	16
X-thorax en/of CT-thorax.....	16
Endoscopie.....	17
Scintigrafie.....	17
PA-verslaglegging.....	18
Voorlichting en communicatie.....	21
Behandeling	25
T1-T2N0.....	27
T3T4N0.....	31
T1-4N+.....	33
T1-4N1 en N2b en N2c kleiner dan 3 cm.....	33
T1-T2N2a, N2b, N2c uitgebreid, groter dan 3cm en N3.....	33
T3T4N1-N3 en irresectabele tumoren.....	36
Postoperatieve radiotherapie.....	41
Complicaties.....	45
Chyluslekkage na halsklierdissectie.....	46
Hypothyreoïdie.....	47
Toxiciteit en complicaties van (chemo-) radiotherapie.....	47
Besluitvorming.....	53
Voorlichting en communicatie.....	55
Samenvatting.....	58
Follow-up	61
Hyperthyreoïdie.....	62
Lokaal recidief diagnostiek en behandeling	63
Metastasen diagnostiek	66
Halskliermetastasen.....	66
Metastasen op afstand.....	68
Ondersteunende zorg	70
Begeleiding en revalidatie.....	70
Vermoeidheid.....	73
Mantelzorg.....	74
Roken en alcohol.....	74
Fysiotherapie.....	76
Mondzorg.....	77
Voeding en dieettherapie.....	84
Psychosociale zorg	92
Palliatieve zorg	95

Inhoudsopgave

TNM classificatie	99
Referenties	102
Bijlagen	176
<u>Voeding en dieettherapie (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.) Deel 1</u>	204
Notities	213

Algemeen

Literatuurbespreking:

Aanleiding

Van de jaarlijks nieuw gediagnosticeerde hoofd-halscarcinomen (ruim 2400) maakt het hypofarynxcarcinoom ongeveer 7% uit. Met ongeveer 190 nieuwe patiënten per jaar is de aandoening als relatief zeldzaam te classificeren.¹ De aandoening kan, zoals de meeste kwaadaardige ziekten, als chronisch worden beschouwd vanwege de langdurige zorg en controle en de vaak blijvende gevolgen voor de patiënt.

De behandeling is vrijwel altijd multidisciplinair. Voor veel patiënten leidt de behandeling tot ernstige functionele beperkingen en bij de uitgebreidere stadia vaak tot zichtbare mutilatie met een belangrijke impact op de kwaliteit van leven.

Er bestaat geen uniformiteit wat betreft diagnostiek en keuze van behandeling in de diverse centra. Actuele punten van discussie binnen de beroepsgroep zijn de toepasbaarheid van nieuwe diagnostische technieken (bijv. Positron Emissie Tomografie (PET)), de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor een orgaansparende behandeling, de plaats van concomitante chemoradiotherapie zowel in de primaire, als de postoperatieve setting en de rol van geplande halsklierdissectie na orgaansparende behandeling. De complexiteit van deze problematiek, de betrokkenheid van diverse disciplines bij de behandeling en de vaak aanzienlijke gevolgen van de behandeling op het psychosociaal functioneren maken een duidelijke uniforme richtlijn, waarmee tevens een eenduidiger voorlichting aan de patiënt kan worden gegeven, noodzakelijk.

Bovengenoemde overwegingen waren voor de Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren ([NWHHT](#)) en de Vereniging van Integrale Kanker Centra ([VIKC](#)) aanleiding een multidisciplinaire, 'evidence-based' richtlijn te ontwikkelen voor het beleid bij het hypofarynxcarcinoom. Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg [CBO](#) verleende hierbij methodologische ondersteuning.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in algemene zin de beste zorg is voor patiënten met een hypofarynxcarcinoom. De richtlijn geeft aanbevelingen over de diagnostiek, behandeling, nazorg, follow-up, voorlichting en begeleiding van volwassen patiënten met een hypofarynxcarcinoom.

De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. Ook biedt de richtlijn aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen ter bevordering van de implementatie.

Specifieke doelen van deze richtlijn voor het hypofarynxcarcinoom zijn het verkrijgen van uniformiteit met betrekking tot de diagnostiek en behandeling in de diverse centra en het definiëren van de kaders waarbinnen de multidisciplinaire zorg van patiënten met een hypofarynxcarcinoom dient plaats te vinden. In het bijzonder zal worden ingegaan op de indicaties voor orgaansparende behandelingen en de wijze waarop deze zouden moeten plaatsvinden.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die bij de behandeling van patiënten met een hypofarynxcarcinoom betrokken zijn: huisartsen, keel-, neus-, oorartsen, chirurgen, kaakchirurgen, tandartsen, plastisch chirurgen, medisch oncologen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, nucleair geneeskundigen, psychologen, fysiotherapeuten, logopedisten, mondhygiënist, diëtisten, oncologieverpleegkundigen, maatschappelijk werkers en IKC-consulenten.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De multidisciplinaire commissie die de richtlijn heeft samengesteld heeft een aantal uitgangsvragen geformuleerd (zie [bijlage 11](#)) welke beleidsproblemen met de diagnostiek, therapie en begeleiding van patiënten met een hypofarynxcarcinoom omschrijven. Hierbij is beschreven wat de incidentie is, de pathogenese, de symptomatologie en factoren die het verdere beloop beïnvloeden, de diagnostiek en de behandelingsmogelijkheden met de effectiviteit hiervan en de invloed op kwaliteit van leven. Tevens is in meerdere hoofdstukken vastgelegd wat wenselijk is bij de psychosociale begeleiding van patiënten met hypofarynxcarcinoom. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende hoofdstukken van deze

richtlijn. De richtlijn beoogt dus niet volledig te zijn. Daarnaast zijn enkele richtinggevende hoofdstukken opgenomen.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2004 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met een hypofarynxcarcinoom betrokken medische en paramedische disciplines, epidemiologen, vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen en medewerkers van de Vereniging van Integrale Kanker Centra ([VIKC](#)) en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (zie [bijlage 3](#)). Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding al dan niet in academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Voor achtergrondinformatie over

- Betrokken verenigingen (zie [bijlage 2](#))
- Leden van de werkgroep (zie [bijlage 3](#))
- Werkwijze van de werkgroep (zie [bijlage 4](#))
- Wetenschappelijke bewijsvoering (zie [bijlage 5](#))
- Totstandkoming van de aanbevelingen (zie [bijlage 6](#))
- Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 7](#))
- Juridische betekenis van de richtlijn (zie [bijlage 8](#))
- Herziening (zie [bijlage 9](#))
- Financiering (zie [bijlage 10](#))

Epidemiologie

Literatuurbespreking:

Voor dit hoofdstuk is gebruik gemaakt van incidentiecijfers van de Nederlandse Kankerregistratie, overlevings- en prevalentiecijfers van de kankerregistraties van het Integraal Kankercentrum Amsterdam ([IKA](#)) en het Integraal Kankercentrum Zuid ([IKZ](#)), alsmede sterftcijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek ([CBS](#))

Inleiding

Kanker van de hypofarynx is in Nederland zeer zeldzaam. Cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie over de periode 1989-2001 wijzen uit dat slechts 0,23% (mannen: 0,36%; vrouwen: 0,10%) van alle nieuw geregistreerde maligniteiten in de hypofarynx is gelokaliseerd. Het aandeel van het hypofarynxcarcinoom op het totaal van de hoofd-halstumoren bedraagt 6,7% (mannen 7,4%; vrouwen 5,0%). Ook in de meeste andere landen is kanker van de hypofarynx zeldzaam. De incidentie in Nederland is vergelijkbaar met die in andere landen in Noordwest-Europa en bij blanken in Noord-Amerika.

Bij maligniteiten van de hypofarynx in Nederland was gedurende de periode 1989-2001 in meerderheid (94%) van de gevallen sprake van een plaveiselcelcarcinoom (verder genoemd 'hypofarynxcarcinoom'). De overige maligniteiten waren ongedifferentieerde en sarcomatoïde carcinomen (3,5%), adenocarcinomen (1%), mesenchymale tumoren (0,4%) en tumoren zonder pathologische bevestiging (0,7%).

Incidentie

In Nederland waren er in de tweede helft van de jaren '90 ongeveer 160 nieuwe patiënten per jaar met een hypofarynxcarcinoom (Tabel 1.1). De verwachting is dat er in 2005 ongeveer 190 nieuwe patiënten zullen zijn, waarvan 150 mannen en 40 vrouwen. In de periode 1989-2001 groeide het incidentiecijfer landelijk met 2% per jaar (mannen: 1,5% per jaar; vrouwen: 3,5% per jaar). Ondanks de snellere groei van het incidentiecijfer bij vrouwen, vormen mannen nog steeds het overgrote deel van de nieuw gediagnosticeerde patiënten. Als het incidentiecijfer het komende decennium in hetzelfde tempo blijft stijgen, dan zijn er in 2015 ongeveer 300 nieuwe patiënten (220 mannen en 80 vrouwen), tegen ongeveer 225 (175 mannen en 50 vrouwen) als het incidentiecijfer het komende decennium stabiel blijft.

Tabel 1.1 Trend in incidentie van hypofarynxcarcinoom in Nederland						
Jaar van diagnose	Aantal nieuwe gevallen			Incidentiecijfer (ESR)		
	totaal	mannen	vrouwen	totaal	mannen	vrouwen
1989	113	86	27	0,82	1,31	0,33
1990	127	104	23	0,92	1,57	0,27
1991	122	95	27	0,86	1,41	0,31
1992	119	98	21	0,85	1,44	0,25
1993	115	92	23	0,82	1,35	0,28
1994	143	108	35	0,99	1,53	0,44
1995	152	124	28	1,02	1,68	0,36
1996	148	122	26	0,98	1,63	0,32
1997	174	137	37	1,14	1,83	0,45
1998	154	131	23	1,00	1,73	0,26
1999	171	131	40	1,06	1,66	0,46
2000	164	127	37	1,03	1,62	0,44
2001	154	116	38	0,94	1,46	0,42
EAPC				1,9%	1,5%	3,5%

ESR=European Standardised Rate (=gestandaardiseerd incidentiecijfer per 100.000 personen)
EAPC=Estimated Annual Percentage Change (=gemiddelde verandering per jaar)
bron: [Nederlandse Kankerregistratie](#)

Het hypofarynxcarcinoom komt het meest voor in de sinus piriformis, namelijk in ruim tweederde van de gevallen (Tabel 1.2). Lokalisaties in de postcricoidregio en/of hypofarynxachterwand zijn verantwoordelijk voor 6%, respectievelijk 10% van het totaal. In 15-20% van de gevallen is geen sublokalisatie bekend, onder andere omdat de tumor meerdere sublokalisaties omvat en/of het punt van oorsprong niet te achterhalen valt.

Tabel 1.2 Incidentie van het hypofarynxcarcinoom naar sublokalisatie en geslacht in Nederland, 1989-2001						
Sublokalisatie	Totaal		Mannen		Vrouwen	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
Sinus piriformis	1344	69%	1116	72%	228	56%
Post-cricoid	115	6%	71	5%	44	11%
Hypofarynxachterwand	190	10%	137	9%	53	13%
Overlappend/niet nader omschreven	312	16%	230	15%	82	20%
Totaal	1961		1554		407	

bron: [Nederlandse Kankerregistratie](#)

Ongeveer 80% van alle patiënten met een hypofarynxcarcinoom is tussen de 45 en 75 jaar (Tabel 1.3). De mediane leeftijd is 61 jaar bij mannen en 62 jaar bij vrouwen. Boven de 75 jaar zijn er in verhouding meer vrouwen dan mannen met een hypofarynxcarcinoom. De jongste patiënt in de periode 1989-2001 was 23 jaar, de oudste 95 jaar.

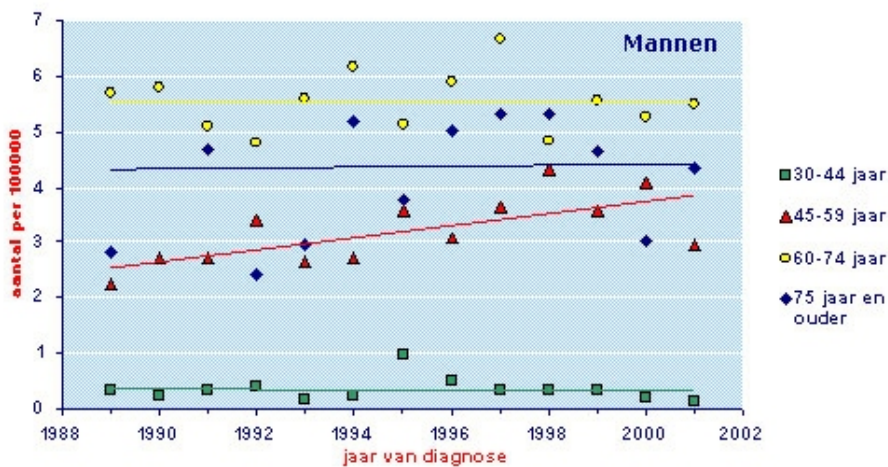
Tabel 1.3 Incidentie van het hypofarynxcarcinoom naar leeftijd en geslacht in Nederland, 1989-2001			
Leeftijdsgroep	Totaal	Mannen	Vrouwen

Richtlijn: Hypofarynxcarcinoom (1.0)

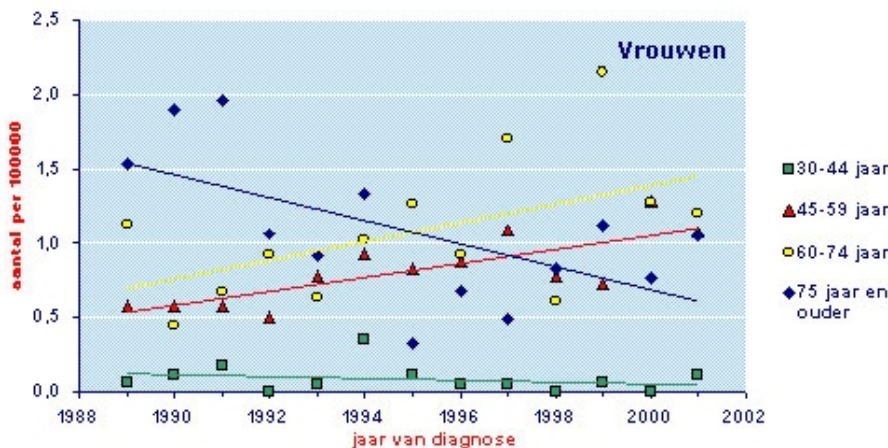
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
15-29	3	0%	3	0%	0	0%
30-44	110	6%	87	6%	23	6%
45-59	775	40%	621	40%	154	38%
60-74	789	40%	649	42%	140	34%
75 jaar en ouder	284	14%	194	12%	90	22%
Totaal	1961		1554		407	

bron: [Nederlandse Kankerregistratie](#)

Figuren 1 en 2 laten zien dat de incidentie in de periode 1989-2001 bij mannen alleen toenam in de leeftijdsgroep 45-59 jaar, terwijl die bij vrouwen ook toenam in de leeftijdsgroep 60-74 jaar. Bij vrouwen van 75 jaar en ouder was er een afname, waarbij opgemerkt dient te worden dat het hier om zeer kleine aantallen ging.



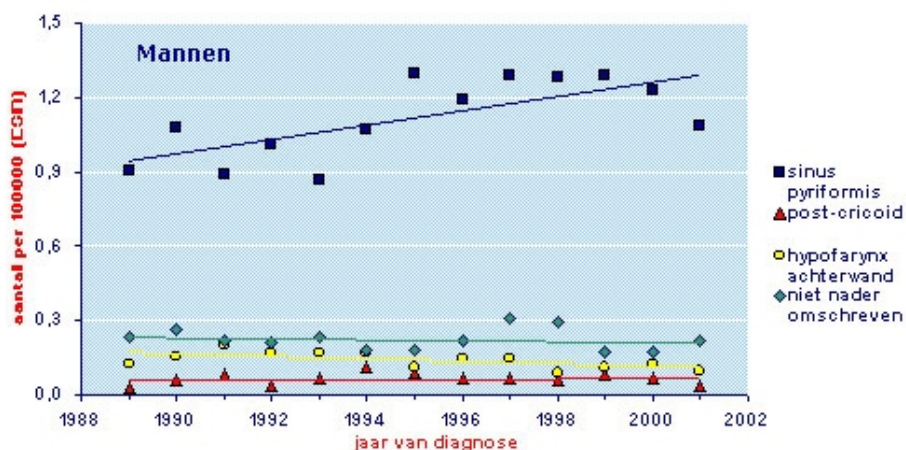
Figuur 1. Incidentie van het hypofarynxcarcinoom naar leeftijdsgroep bij mannen in Nederland (bron: Nederlandse kankerregistratie)



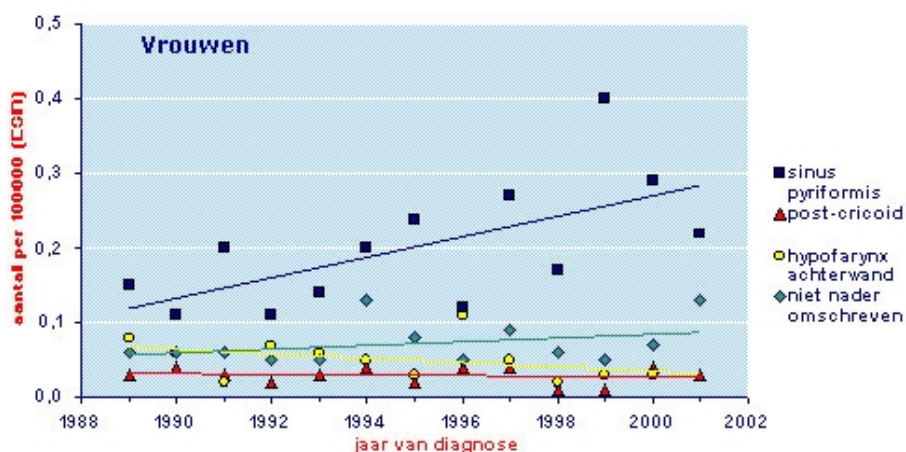
Figuur 2. Incidentie van het hypofarynxcarcinoom naar leeftijdsgroep bij vrouwen in Nederland (bron: Nederlandse kankerregistratie).

Er was in de periode 1989-2001 alleen sprake van een toename van het sinus piriformiscarcinoom (Figuren 3 en 4).

Richtlijn: Hypofarynxcarcinoom (1.0)



Figuur 3. Naar leeftijd gestandaardiseerde incidentie (ESR=European standardised rate) van het hypofarynxcarcinoom naar sublokalisatie bij mannen in Nederland (bron: Nederlandse kankerregistratie).



Figuur 4. Naar leeftijd gestandaardiseerde incidentie (ESR=European standardised rate) van het hypofarynxcarcinoom naar sublokalisatie bij vrouwen in Nederland (bron: Nederlandse kankerregistratie).

Hypofarynxcarcinomen zijn vaak in een ver gevorderd stadium als de diagnose wordt gesteld (Tabel 1.4): in tweederde van de gevallen (mannen 70%; vrouwen 62%) is er sprake van stadium IV (uitbreiding in aangrenzende structuren, grote of meerdere metastasen in halsklieren en/of metastasen op afstand). In ongeveer eenderde van de gevallen is er sprake van gelokaliseerde ziekte (stadium I-III). Kijkend naar de sublokalisaties van de hypofarynx is de stadiumverdeling van het hypofarynxachterwandcarcinoom relatief gunstig (stadium I: 16%; stadium II: 13%; stadium III: 14%; stadium IV: 53%).

Tabel 1.4 Incidentie van hypofarynxcarcinoom naar TNM-stadium en geslacht in Nederland, 1989-2001.						
Leeftijdsgroep	Totaal		Mannen		Vrouwen	
	aantal	%	aantal	%	aantal	%
Stadium I	95	5%	74	5%	21	5%
Stadium II	172	9%	119	8%	53	13%
Stadium III	277	14%	218	14%	59	15%
Stadium IV	1337	68%	1084	70%	253	62%
onbekend	80	4%	59	4%	21	5%
Totaal	1961		1554		407	

bron: [Nederlandse Kankerregistratie](#)

Prevalentie

Er zijn geen landelijke prevalentiecijfers en overlevingscijfers. Het gestandaardiseerde 15-jaarsprevalentiecijfer bedroeg op 1 januari 2003 in Noord-Holland/Flevoland ongeveer 3 per 100.000 (mannen 4,4; vrouwen 1,9), tegen een 28-jaarsprevalentie van 2 (mannen 3,3; vrouwen 0,8) in de regio Eindhoven op 1 januari 1998 (Tabel 1.5). Op basis van deze cijfers kan de prevalentie in Nederland geschat worden op 400-450 personen op 1 januari 2005.

	Aantal gevallen			prevalentiecijfer (ESR)		
	totaal	mannen	vrouwen	totaal	mannen	vrouwen
IKA*, 1-1-2003						
10-jaarsprevalentie (1993-2002)	80	56	24	2,8	4,0	1,6
15-jaarsprevalentie (1988-2002)	90	62	28	3,1	4,4	1,9
IKZ*, 1-1-1998						
28-jaarsprevalentie (1970-1997)	20	16	4	2,1	3,3	0,8

* de cijfers van het **IKA** hebben betrekking op Noord-Holland/Flevoland, de cijfers van het **IKZ** op de regio Eindhoven.

ESR=European Standardised Rate (=gestandaardiseerde prevalentie per 100.000)

Overleving en sterfte

Overlevingscijfers van de IKA kankerregistratie (Noord-Holland/Flevoland) laten zien dat de 5-jaarsoverleving van patiënten met hypofarynxcarcinoom 31% bedraagt, het overeenkomstige cijfer van de IKZ kankerregistratie (regio Eindhoven) bedraagt 21% (Tabel 1.6).

Kankerregistratie, periode, parameter	Aantal patiënten	Aantal jaren na diagnose					
		0	1	2	3	4	5
IKA, 1989-2001*	286	100%	67%	48%	36%	33%	31%
naar geslacht							
mannen	214	100%	68%	48%	36%	33%	30%
vrouwen	72	100%	63%	46%	37%	36%	34%
naar leeftijdsgroep							
15-44	21	100%	86%	57%	48%	48%	48%
45-54	74	100%	72%	48%	39%	36%	36%
55-64	84	100%	75%	43%	38%	32%	27%
65-74	67	100%	55%	46%	33%	31%	30%
75 +	40	100%	49%	33%	24%	26%	18%
naar TNM-stadium							
I	9	100%	80%	70%	71%	71%	72%
II	17	100%	84%	79%	74%	75%	68%
III	60	100%	72%	63%	56%	56%	51%
IV	196	100%	64%	40%	26%	21%	20%
onbekend	4						
naar sublokalisatie							
sinus piriformis	211	100%	71%	51%	37%	34%	32%
post-cricoid	11	100%	47%	29%	29%	30%	30%
hypofarynxachterwand	31	100%	69%	50%	36%	33%	29%
overlappend/nno	33	100%	47%	32%	29%	30%	29%

IKZ, 1980-2001*	171	100%	63%	43%	35%	25%	21%
* de cijfers van het IKA hebben betrekking op Noord-Holland/Flevoland, de cijfers van het IKZ op de regio Eindhoven							
bron: IKA en IKZ kankerregistratie							

De overlevingskansen van patiënten met hypofarynxcarcinoom nemen af met de leeftijd (5-jaarsoverleving voor de jongste groep 48%, tegen 18% in de oudste groep) en met het toenemen van het stadium: rond 70% 5-jaarsoverleving in stadium I en II, ongeveer 50% in stadium III en 20% in stadium IV. De 5-jaarsoverleving is voor alle sublokalisaties ongeveer gelijk. Het CBS registreerde in Nederland een stijging van het gestandaardiseerde sterftecijfer van kanker van de hypofarynx in de periode 1989-2003 met gemiddeld 1% per jaar, zowel bij mannen als bij vrouwen. Omdat een deel van de sterfte ten gevolge van het hypofarynxcarcinoom is gerubriceerd onder 'farynx, niet nader omschreven', geven deze CBS-cijfers echter een incompleet beeld van de sterfte ten gevolge van het hypofarynxcarcinoom in Nederland. In plaats van een geregistreerd aantal van 50-60 per jaar kan op basis van de overlevingscijfers het aantal sterfgevallen ten gevolge van het hypofarynxcarcinoom in Nederland geschat worden op ruim 100 per jaar.

Conclusies:

Het hypofarynxcarcinoom is in Nederland zeldzaam, maar de incidentie vertoont een stijgende tendens. Hypofarynxcarcinomen komen bij mannen veel vaker voor dan bij vrouwen. In de meerderheid van de patiënten wordt de ziekte in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd. De 5-jaars overleving bedraagt gemiddeld ongeveer 35%, maar is afhankelijk van het stadium.

Etiologie

Literatuurbespreking:

Het proces van progressieve verandering van normale mucosa in de hypofarynx via hyperplasie, dysplasie en carcinoma in situ tot kanker, is op cellulair niveau gecorreleerd met onder anderen verlies van functie van tumorsuppressor genen (p16, p27 en p21) in ongeveer 30%, mutatie/inactivatie van p53 tot 70% en/of amplificatie/overexpressie van cycline D1 in 40 tot 60% van de gevallen. [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) Daarnaast is in hypofarynxcarcinoomcellen een sterk verhoogde expressie van cyclo-oxygenase-2 (COX-2) ten opzichte van gezond aangrenzend weefsel aangetoond [10](#).

Roken en alcohol

Het roken van tabak en overmatig gebruik van alcohol zijn bekende risicofactoren voor het krijgen van een tumor in het hoofd-halsgebied. Dit geldt ook voor de hypofarynx. [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [15](#) [16](#) [17](#) [18](#) Roken verhoogt de kans op een hypofarynxcarcinoom met een factor 2 tot 40 [12](#) [16](#) terwijl alcoholgebruik onafhankelijk van rookgedrag het risico met een factor 1,5 tot 6 verhoogt. [12](#) [16](#) Voor beide geldt een duidelijke dosis/effect relatie. [13](#) Gelijktijdig gebruik van tabak en overmatig alcohol heeft een synergistisch effect. [11](#) Ook bestaat er een relatie tussen risico op hypofarynxcarcinoom en de duur van het gebruik van tabak en alcohol. Stoppen met roken vermindert het risico geleidelijk. [12](#) [13](#) Een relatie tussen het percentage alcohol in drank en het risico op hypofarynxcarcinoom is in de literatuur niet duidelijk. [11](#) [16](#) Een gunstig effect van staken van alcoholgebruik, zoals bij staken van roken, is niet aangetoond. [19](#) Ook erfelijke factoren worden verantwoordelijk gehouden voor een verhoogd risico op kanker in dit gebied waaronder een verminderde werking van het Glutathion-S-transferase, waardoor minder detoxificatie van tabak gemedieerde carcinogenen wordt verkregen. [20](#) [21](#)

Voeding

Voeding welke rijk is aan groenten en fruit heeft mogelijk een beschermend effect. [12](#) [22](#)

Beroepsrisico's

Een verhoogd risico op het krijgen van een plaveiselcelcarcinoom in de hypofarynx is in een aantal

case-control studies aannemelijk gemaakt voor mensen werkzaam in de metaalindustrie, de bouw, de keramische industrie, de voedingsindustrie, de kolenmijnen en bij houthakkers. [23](#) [24](#)
Daarnaast is er mogelijk een relatie tussen blootstelling aan organische oplosmiddelen, asbest, koolstof, en mogelijk formaldehyde en het ontwikkelen van kanker. [25](#) [26](#)

Radiotherapie

De carcinogene eigenschappen van ioniserende straling zijn bekend geworden na de ontdekking van röntgenstraling in 1895. In enkele studies wordt melding gemaakt van patiënten die op jonge leeftijd zijn bestraald op het hoofd-halsgebied en de ontwikkeling van radiatie-geïnduceerde tumoren. [27](#) [28](#) [29](#) De latentietijd tussen de bestraling en het ontwikkelen van een radiatie-geïnduceerde tumor is lang. In genoemde series bedroeg de mediane latentietijd 31 jaar (spreiding: 9-60 jaar). Het exacte risico op radiatie-geïnduceerde tumoren is op grond van deze studies niet te bepalen.

Virale infecties

Het humaan papillomavirus (HPV) speelt mogelijk een rol bij het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom in de hypofarynx, hoewel dit verband minder sterk is dan bij het orofarynxcarcinoom. [30](#) [31](#)

Plummer Vinson syndroom

Bij patiënten met het zeldzame Plummer Vinson syndroom (gekenmerkt door oesofagus webs, ijzeregebreksanemie, cheilitis, glossitis, splenomegalie en brokkelige nagels) wordt een risico van 10% gerapporteerd op het ontwikkelen van een tumor in de hypofarynx of in de bovenste slokdarm. Zowel deficiëntie in nutriënten, als chronische irritatie van mucosa door getineerd voedsel worden hiervoor verantwoordelijk gehouden. [32](#)

Conclusies:

Gebruik van tabak en alcohol, zowel afzonderlijk als in combinatie, zijn de belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van een hypofarynxcarcinoom. Het ontraden van het gebruik hiervan speelt een belangrijke rol in de primaire en secundaire preventie.

Niveau C : Olsen¹⁷ Blot¹¹ Maier¹⁵ Bosetti [12](#)

Stoppen met roken vermindert geleidelijk de kans op het ontwikkelen van een hypofarynxcarcinoom.

Niveau C Bosetti¹² Doll [13](#)

Werkers in bepaalde industrieën lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van een hypofarynxcarcinoom.

Niveau C Berrino²⁵ Laforest²³ Marchand [24](#)

Diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Vroegdiagnostiek

Aanbevelingen:

In het kader van gezondheidsvoorlichting in de eerste lijn dient alle tabaksgebruik en overmatig alcoholgebruik te worden ontraden.

Bij een patiënt die zich presenteert met klachten en verschijnselen als slikklachten, keelpijn, uitstralende pijn naar het oor, heesheid, een lymfklierzwellig in de hals en/of stridor dient de mogelijkheid van een hypofarynxcarcinoom te worden overwogen. Bij deze overweging dienen anamnestiche gegevens over het gebruik van alcohol en tabak te worden betrokken.

Bij een dergelijke anamnese is verwijzing naar de KNO-arts geïndiceerd, indien de signalen meer dan drie weken bestaan.

Literatuurbespreking:

Het hypofarynxcarcinoom kan in de meeste gevallen niet gediagnosticeerd worden door de huisarts, gezien het ontbreken van voldoende diagnostische mogelijkheden. Op basis van enkele signaalklachten zal de patiënt moeten worden doorverwezen naar de KNO-arts. De volgende signaalklachten, die langer dan drie weken aanwezig zijn en niet reageren op ingestelde therapie, vereisen nadere analyse. ([32](#) [33](#) [34](#) [35](#))

- slikklachten;
- keelpijn;
- uitstralende pijn naar het oor;
- lymfklierzwellig in de hals;
- heesheid;
- stridor.

Etiologische factoren

De eerstelijns disciplines dienen op de hoogte te zijn van de risicofactoren voor carcinomen in dit gebied zoals het gebruik van tabak en alcohol (zie [hoofdstuk Etiologie](#)).

Patiënten die in het verleden een maligne tumor in de tractus aerodigestivus hebben gehad, hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een tweede primaire tumor (zie ook [hoofdstuk Synchronie tumoren](#)).

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat klachten, zoals: slikklachten, keelpijn, uitstralende pijn, heesheid, lymfklierzwellig in de hals en/of stridor kunnen passen bij een hypofarynxcarcinoom.

Deze verschijnselen rechtvaardigen verder onderzoek, indien onverklaard en drie weken of langer bestaand. Een verwijzing naar de KNO-arts op korte termijn is geïndiceerd.

[Niveau 4](#) : D de Bondt³³, Tan³⁴, Wolfensberger³⁵

Overwegingen:

De eerstelijns arts is op de hoogte van de gezondheidsrisico's van het gebruik van alcohol en tabak in het algemeen en kan beschikken over voldoende documentatiemateriaal over dit onderwerp en over hulpmiddelen bij ontwennen ervan.

Het onderzoek van de hypofarynx is in de eerste lijn niet of beperkt uit te voeren. Dit rechtvaardigt een

snelle verwijzing naar een KNO-arts.

Diagnostiek primaire tumor

Aanbevelingen:

Klinisch onderzoek en endoscopie zijn geïndiceerd bij de diagnostiek van hypofarynx tumoren, met name voor het vaststellen van de uitbreiding van de tumoren en voor de beoordeling van de mobiliteit van de larynx;

Beeldvorming met CT en MRI wordt geadviseerd om de uitgebreidheid van de tumor in de dieper gelegen en aangrenzende structuren vast te stellen;

Voor het diagnosticeren van hypofarynx tumoren wordt een combinatie van klinisch onderzoek, endoscopie en CT/MRI aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Inleiding

De hypofarynx is anatomisch gezien onder te verdelen in de postcricoïd regio (overgang naar de oesofagus), de regio van de sinus piriformis en de regio van de achterste farynxwand.

Diagnostiek van primaire hypofarynx tumoren begint met klinisch onderzoek, aangevuld met endoscopisch onderzoek met biopsie en beeldvorming. De waarde van klinisch en endoscopisch onderzoek is vooral gelegen in de beoordeling van de uitbreiding van de tumor en de mobiliteit van de larynx. De waarde van beeldvorming is met name van belang voor het vaststellen van uitbreiding van tumoren in de omgevende structuren, zoals de paralaryngeale ruimte, de pre-epiglottische ruimte, het larynxskelet, de extralaryngeale weke delen, de prevertebrale ruimte, en de parafaryngeale ruimte. Beeldvorming speelt, in combinatie met endoscopische bevindingen, een belangrijke rol bij het vaststellen van de diepte-uitbreiding richting cervicale wervelkolom.

Endoscopie en beeldvorming zijn complementair en hebben als doel het zo goed mogelijk stadiëren van de tumor ([TNM classificatie](#)) om mede op grond hiervan de beste therapie vast te stellen.

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur is weinig onderzoek te vinden over de waarde van de endoscopie en het klinisch onderzoek. Reden is dat deze hun waarde in de dagelijkse praktijk bewezen hebben en niet meer zijn weg te denken uit het diagnostisch arsenaal.

Er zijn slechts enkele publicaties die de waarde van klinisch onderzoek (inclusief endoscopie), CT en MRI onderzoek afzonderlijk en in combinatie met elkaar beschrijven. De nauwkeurigheid van de combinaties van klinisch onderzoek en CT/MRI zijn hierbij aanzienlijk hoger (80-84%) dan voor elk van de modaliteiten afzonderlijk, hetgeen het complementaire karakter van deze onderzoeksvormen benadrukt [36](#) [37](#) [38](#)

Conclusies:

Klinisch onderzoek en endoscopie zijn essentiële onderdelen van de diagnostiek van hypofarynx tumoren, m.n. voor het vaststellen van de aard en uitbreiding van de tumoren en voor de beoordeling van de mobiliteit van de larynx.

Beeldvorming met CT en MRI wordt gebruikt om de uitgebreidheid van de tumor in de dieper gelegen en aangrenzende structuren vast te stellen.

De combinatie van deze onderzoeksvormen geeft een grotere nauwkeurigheid dan de afzonderlijke componenten: klinisch onderzoek, endoscopie en CT/MRI zijn complementair.

[Niveau 2](#): A2 Thabet [36](#)

B Zbären [37](#) [38](#)

Overwegingen:

Endoscopie en biopsie vinden bij voorkeur plaats na de beeldvorming, omdat vanwege manipulatie met de endoscoop oedeemvorming en/of hematomen kunnen optreden, die kunnen leiden tot een overschatting

van de grootte van de laesie. Bovendien kunnen onverwachte bevindingen bij beeldvorming worden geverifieerd met endoscopie.

Beeldvormende diagnostiek

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat CT en MRI een onmisbare rol spelen bij de diagnostiek en stadiëring van hypofarynx tumoren.

Techniek en uitvoering van zowel CT als MRI onderzoek moeten aan strikte minimumeisen voldoen.

De kans op het ontstaan van bewegingsartefacten dient zo klein mogelijk te worden gehouden.

Literatuurbespreking:

Inleiding

De beeldvorming van hypofarynxpathologie geschiedt hoofdzakelijk door middel van CT en MRI. In de recente literatuur wordt FDG-PET toegepast voor zowel de detectie van primaire tumoren en recidieven als bij de detectie van metastasen. Grote series over de waarde van deze techniek zijn echter tot nu toe nog niet verschenen.

Echografie wordt gebruikt bij detectie van regionale lymfkliermetastasen en om materiaal voor cytologie te verkrijgen (zie ook [Hoofdstuk diagnostiek halsklieren](#)).

CT

De kwaliteit van de CT-beelden is de laatste jaren aanzienlijk verbeterd door de introductie van de multislice-CT, waarbij door toename van scansnelheid bewegingsartefacten sterk gereduceerd kunnen worden en er in alle richtingen reconstructies kunnen worden vervaardigd. Onderzoek, verricht naar de waarde van de multislice-CT vs. de singleslice-CT, laat geen significant verschil zien tussen accuracy, sensitiviteit en specificiteit in de T- en N-stadiëring van oro- en hypofarynx tumoren.³⁹ Toch ligt de voorkeur bij het gebruik van een multislice-CT om redenen zoals hierboven aangegeven. Het CT-onderzoek dient aan een aantal voorwaarden te voldoen: a. de patiënt moet rustig doorademen en mag niet slikken of kuchen; b. de kans op het ontstaan van bewegingsartefacten dient zo klein mogelijk te worden gehouden. De snederichting (direct of achteraf gereconstrueerd bij een volumescan) komt overeen met die bij het scannen van het larynxcarcinoom: axiaal evenwijdig aan de stembanden. De sneden worden van caudaal (sternum) naar craniaal (schedelbasis) gemaakt.

De coupedikte bedraagt bij voorkeur 2-3 mm (multislice-CT), maar mag niet groter zijn dan 5 mm.⁴⁰ Het field-of-view is maximaal 20 cm.

CT-onderzoek wordt verricht na toedienen van i.v. contrast (300mg jodium/ml), dat bifasisch wordt gegeven: als bolus, gevolgd door een langzame toediening van contrast (zgn. "drip" infuustechniek). Na contrasttoediening dient een voldoende scan-delay te worden gehanteerd (40 seconden voor een singleslice-CT, 50-70 seconden voor een multislice-CT).

Voor hypofarynx pathologie kan het wenselijk zijn om de normale CT-scan aan te vullen met een gerichte scan waarbij gebruik wordt gemaakt van een valsalva techniek, een zogenaamde "functionele CT". Hierbij ontplooit de hypofarynx, waardoor de T-stadiëring bij een aantal patiënten beter kan worden vastgesteld

^{41 42}.

MRI (veldsterkte bij minimaal 1.0 T)

Ook de kwaliteit van de MR beelden is de laatste jaren aanzienlijk verbeterd door de introductie van fast-scanning- en volumetechnieken, waarbij met toenemende scansnelheden bewegingsartefacten worden gereduceerd. Voor het scannen van de hypofarynx wordt een halsspoel gebruikt.

Het onderzoek dient, evenals bij gebruik van CT, aan een aantal voorwaarden te voldoen: a. de patiënt moet rustig doorademen en mag niet slikken of kuchen en b. bewegingsartefacten dienen zoveel mogelijk vermeden te worden.

Standaard axiale snederichting en coupedikte zijn identiek aan die gebruikt bij CT-onderzoek. Bij MRI is het echter gemakkelijker om direct coronale en sagittale sneden te vervaardigen: dit verbetert het vaststellen van uitbreiding van tumoren in de omgeving. Dit protocol ziet er dan als volgt uit: T1 en T2 gewogen (turbo)spinecho opnamen axiaal (eventueel aangevuld met coronale en/of sagittale (turbo)spinecho sneden en coronale T2 gradient opnamen) en herhaling van de T1 gewogen opnamen na toediening van

intraveneus contrast, waarbij eventueel gebruik kan worden gemaakt van vetsaturatie-technieken ⁴³. In zijn totaliteit doen beide modaliteiten in betrouwbaarheid niet veel voor elkaar onder, echter op details kunnen er binnen bepaalde anatomische regio's (kraakbeen) verschillen zijn ⁴⁰(Keberle 2002), ⁴³(Becker 1998)). De keuze tussen CT en MRI kan worden bepaald door de mate van beschikbaarheid van een MRI binnen een instituut. Als er een multislice CT aanwezig is dan heeft deze de voorkeur boven MRI, gezien de zeer korte scantijd en de makkelijkere toegankelijkheid (Nederlandse Vereniging voor Radiologie, 2006). Bij te verwachten bewegingsartefacten (onrustige ademhaling) of contra-indicatie voor MRI (o.a. pacemaker, binnenoortprothese) is CT zeker eerste keus.

FDG-PET

FDG-PET brengt de metabole activiteit (glucose-metabolisme) van weefsel in beeld, terwijl CT en MRI alleen morfologie in beeld brengen. De spatiale resolutie van PET is laag. Combinatie van alle bovenstaande modaliteiten geeft informatie over tumoractiviteit (PET) en de exacte lokalisatie en uitbreiding (CT en MRI). In die zin vullen deze technieken elkaar aan. De meeste literatuur beschrijft de waarde van PET bij de stadiëring van primaire tumoren en de waarde bij follow-up van voornamelijk met radiotherapie behandelde tumoren. ⁴⁴ Onderzoek naar het gebruik van de combinatie PET-CT scanners zal moeten uitwijzen of hiermee een meerwaarde kan worden verkregen bij de diagnostiek van hypofarynxtumoren.

Conclusies:

CT en MRI zijn voor het vaststellen van de aanwezigheid en uitbreiding van een hypofarynxcarcinoom even betrouwbaar. Bij gebruik van CT gaat de voorkeur uit naar een multislice-CT. De keuze tussen het gebruik van CT en MRI hangt af van meerdere factoren. Bij aanwezigheid van een multislice CT geniet deze de voorkeur boven MRI. Voor een goed CT en MRI onderzoek is het belangrijk dat de patiënt rustig doorademt.

Niveau 2: A2 Kösling ³⁹

B Stadler ⁴², Schwartz ⁴⁴

C Henrot ⁴¹

D Keberle ⁴⁰, Becker ⁴³

Verslaglegging

Literatuurbespreking:

Verslaglegging (zie ook richtlijn "Mondholte- en Orofarynxcarcinoom")

Het radiologisch verslag vermeldt de volgende algemene gegevens:

- naam aanvrager;
- data patiënt;
- (soort) onderzoek;
- inleiding: relevante medische gegevens, klinische vraagstelling, oude verrichtingen;
- beschrijving: uitvoering, bevindingen;
- conclusie: zo nodig een differentiaaldiagnose, beantwoording vraagstelling;
- zonodig aanbeveling;
- naam radioloog.

Het radiologisch verslag van de primaire tumor bij het hypofarynxcarcinoom bevat de volgende specifieke gegevens:

- tumorafmetingen in drie dimensies in cm. Indien adequate software en expertise voorhanden is moet het tumorvolume in cm³ worden vermeld.
- uitbreiding in drie dimensies in relatie met de omringende anatomie: larynxskelet, uitbreiding in de grote vaten, overgang naar de oesofagus, relatie tot de orofarynx, aan-of afwezigheid van vet

- richting prevertebrale ruimte.
- (radiologische) T-stadiëring.

Volumemetingen

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- CT en MRI betrouwbare methoden zijn om tumorvolumina te meten bij het hypofarynxcarcinoom.
- de metingen zoveel mogelijk door een deskundige op het gebied van hoofd-hals radiologie dienen te worden verricht om de variabiliteit zo klein mogelijk te houden.
- de verslaglegging van het beeldvormend onderzoek bij het hypofarynxcarcinoom aan strikte minimumeisen dient te voldoen.

Literatuurbespreking:

Evenals bij de diagnostiek van het larynxcarcinoom kan gebruik worden gemaakt van het berekenen van tumorvolumina (adequate software noodzakelijk) om een voorspelling te kunnen doen over de kans op lokale tumorcontrole.

De associatie tussen op CT gebaseerd tumorvolume en lokale tumorcontrole bij het hypofarynxcarcinoom en larynxcarcinoom is beschreven voor de groep patiënten die met enkel radiotherapie behandeld is. Een hoger tumorvolume geeft een haast lineaire kansverhoging op tumorrecidief. ⁴⁵ ⁴⁶ Recent onderzoek ⁴⁶ heeft deze relatie ook vastgesteld voor hypofarynx tumoren bij de patiëntengroep die primair chirurgisch werd behandeld met het operatiepreparaat (PA) als gouden standaard. Hierbij had 38% van de patiënten met een tumorvolume groter of gelijk aan 8,1 cm³ een lokaal recidief tegenover 3% met een tumorvolume kleiner dan 8,1 cm³. MRI gebruik voor volumemetingen bij larynx tumoren laat een verdrievoudiging (63%) van de lokaal recidieven zien voor tumoren met een volume tussen 2 en 5 cm³ in vergelijking met tumoren met een volume tussen 1 en 2 cm³ ⁴⁸.

Conclusies:

CT en MRI lijken betrouwbare methoden om tumorvolumina te meten bij het hypofarynxcarcinoom.

Niveau 3: B Keberle ⁴⁷

C Hermans ⁴⁵, Pameijer ⁴⁶, Castelijns ⁴⁸

Overwegingen:

Evenals voor het larynxcarcinoom is het belangrijk dat de metingen zoveel mogelijk door dezelfde observer met ervaring in de hoofd-halsradiologie worden verricht om de variabiliteit zo laag mogelijk te houden.

Kraakbeeninvasie

Aanbevelingen:

Om kraakbeeninvasie van doorgroeiende hypofarynx tumoren vast te stellen hebben CT en MRI als diagnostische modaliteiten de voorkeur. Bij het aantonen van kraakbeenaantasting met CT dienen een aantal criteria (sclerose, erosie, lysis en weke delen doorgroei) te worden gehanteerd. Hoe meer van deze criteria aanwezig zijn, des te groter de kans op kraakbeeninvasie is.

Bij toepassing van MRI dient men te letten op het gevaar van overschatting van tumoruitbreiding.

Literatuurbespreking:

Door de grote variabiliteit in de verbening van het larynxskelet kan de interpretatie van CT lastig zijn. Tekenen van kraakbeen-invasie op CT zijn: sclerose, erosie, lysis en weke delen doorgroei, waarbij de positief voorspellende waarde van met name weke delen uitbreiding zeer groot is. Sclerose heeft een hoge sensitiviteit, maar de specificiteit is wisselend, afhankelijk van het kraakbeen dat is aangetast (laagste specificiteit voor het schildkraakbeen, hoogste voor de arythenoiden). Erosie en/of lysis heeft een lage sensitiviteit, maar een hoge specificiteit.

Combinaties van alle bovengenoemde criteria [37](#) [49](#) [50](#) geven de hoogste sensitiviteit (82%), specificiteit (79%) en negatief voorspellende waarde (91%).

Kraakbeeninvasie op MRI geeft op T1 gewogen beelden een intermediair signaal en op de T2 gewogen opnamen een hoog signaal. Dit maakt de sensitiviteit hoog (80%) maar de specificiteit iets lager (74%) in vergelijking met CT [37](#) [49](#) [50](#) omdat peritumoraal oedeem en ontstekingsweefsel niet van tumor te onderscheiden zijn. Ook is hier een verschil tussen de kraakbenige structuren aanwezig (bij het schildkraakbeen komt ontstekingsweefsel vaker voor).

Algemene vergelijking van CT en MRI met de histologie laat een sensitiviteit van 66% en 89% zien voor respectievelijk CT en MRI en een specificiteit van 94% en 84%. [49](#)

Conclusies:

Het is aangetoond dat CT en MRI de beste diagnostische modaliteiten zijn om kraakbeeninvasie van doorgroeiende hypofarynx tumoren vast te stellen.

Bij het aantonen van kraakbeenaantasting met CT geeft de combinatie van een aantal criteria (sclerose, erosie, lysis en weke delen doorgroei) de hoogste sensitiviteit (82%), specificiteit (79%) en negatief voorspellende waarde (91%).

Bij het gebruik van MRI dreigt het gevaar van overschatting van tumoruitbreiding, resulterend in een lagere specificiteit in vergelijking met CT. De sensitiviteit van MRI is echter hoger dan van CT.

Niveau 1: A2 Becker [49](#) [50](#)
B Zbären [37](#)

Prevertebrale uitbreiding

Aanbevelingen:

Om tumorinvasie van het hypofarynxcarcinoom in de prevertebrale ruimte vast te stellen is peroperatieve palpatie aan te bevelen.

Beeldvorming met CT en MRI speelt in de preoperatieve evaluatie in deze regio een bescheiden rol.

Literatuurbespreking:

In een vergevorderd stadium van het hypofarynxcarcinoom bepaalt de uitbreiding van tumor in de prevertebrale ruimte mede de resectabiliteit. Peroperatieve manuele palpatie van deze regio is het meest betrouwbaar gebleken. [51](#) In de preoperatieve evaluatie van deze regio speelt beeldvorming een bescheiden rol. CT heeft een lage sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde (50%, 61% en 25% resp.) met betrekking tot tumoruitbreiding in de prevertebrale ruimte. [52](#) Als alleen naar de aanwezigheid en afgrensbaarheid van het retrofaryngeale vet gekeken wordt is het onderzoek betrouwbaarder met een negatief voorspellende waarde van 82%. [52](#)

De resultaten bij het gebruik van MRI zijn vergelijkbaar met die van CT, echter de negatief voorspellende waarde van MRI is met 97,5% hoger als ook hier alleen naar het retrofaryngeale vet wordt gekeken. [53](#) [54](#)

Conclusies:

Tumorinvasie van het hypofarynxcarcinoom in de prevertebrale ruimte wordt het meest betrouwbaar vastgesteld door peroperatieve palpatie.

Met behulp van CT en MRI kan het retrofaryngeale vet goed worden beoordeeld met een hoge negatief voorspellende waarde voor tumordoorgroei.

Niveau 2: B Righi [52](#), van den Hoogen [51](#), Loevner [53](#), Hsu [54](#)

Diagnostiek multiple primaire tumoren

Aanbevelingen:

Gezien de vrij hoge incidentie en de mogelijke consequenties van multipele primaire tumoren bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom acht de werkgroep een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek essentieel. Anamnese en lichamelijk onderzoek richten zich niet alleen op het lokale probleem, maar ook op de aanwezigheid van multipele primaire tumoren.

Over de doelmatigheid van aanvullend onderzoek bestaat in de literatuur geen eenduidigheid. Het onderzoek van de mondholte, faryngeale as en larynx middels endoscopie vormt een wezenlijk onderdeel van de diagnostiek. Daarom adviseert de werkgroep om alleen nader röntgenonderzoek te verrichten als daartoe op grond van de gepresenteerde symptomen aanleiding bestaat. Bronchoscopie en onderzoek van de slokdarm wordt op indicatie uitgevoerd. Voor onderzoek van de slokdarm bestaat een voorkeur voor oesofagoscopie boven een slikfoto.

Het verrichten van een FDG-PETscan kan aanvullende informatie verschaffen, maar er zijn (nog) te weinig argumenten om deze methodiek aan de standaarddiagnostiek toe te voegen.

Literatuurbespreking:

Definities

Van multipele primaire tumoren wordt gesproken, indien minimaal aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- Elke tumor heeft maligne kenmerken bij histologisch onderzoek;
- Tumoren zijn gescheiden door normaal, niet-maligne slijmvlies;
- Uitgesloten moet worden dat de tweede tumor een metastase van de eerste betreft.

Multipele primaire tumoren kunnen worden onderverdeeld in de volgende categorieën:

- Simultane tumoren: diagnose gelijktijdig;
- Synchrone tumoren: diagnose gelijktijdig gesteld dan wel met een interval van maximaal 6 maanden;
- Metachrone tumoren: interval tussen beide diagnoses is groter dan 6 maanden.

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding en epidemiologie

Patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied, het hypofarynxcarcinoom niet uitgezonderd, hebben een verhoogd risico op synchrone of metachrone tumoren. In een recente retrospectieve studie bij 150 patiënten met hypofarynxcarcinoom vonden Raghavan et al. bij 34 (23%) patiënten in totaal 42 multipele primaire tumoren. De meerderheid van de tumoren was metachroon (74%), en een groot gedeelte ging vooraf aan het hypofarynxcarcinoom (67%).⁹⁷ Een wat oudere Amerikaanse meta-analyse over in totaal 40287 patiënten met hoofd-halscarcinoom toonde een prevalentie van 14.2% voor tweede primaire tumoren, in meerderheid metachroon, en meestal gelokaliseerd in het hoofd-halsgebied, de tractus digestivus en de tractus respiratorius.⁹⁸ Spector et al. onderzochten retrospectief een populatie van 2550 patiënten en constateerden bij 8.9% tweede primaire tumoren. Het ontstaan van deze tumoren was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, mate van tumordifferentiatie, de oorsprong van de tumor, het tumorstadium (TNM), en/of de aanwezigheid van locoregionale of afstandsmetastasen.⁹⁹ Voorkeurslocaties voor een 2e primaire tumor in deze serie waren de long (60%), mondholte, orofarynx en oesofagus (20%), terwijl de resterende 20% in andere orgaansystemen werd teruggevonden. In deze studie werd overigens geen onderscheid gemaakt tussen synchrone en metachrone tumoren.⁹⁹ In een prospectieve studie bij 127 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (mondholte, orofarynx, hypofarynx, larynx en cervicale oesofagus) vonden Dhooze et al. een overall incidentie van tweede primaire tumoren van 13.5% (synchroon 5.5% (simultaan 3%), metachroon 8%), met als voorkeurslocaties de long, het hoofd-halsgebied, en de oesofagus. Van de 11 patiënten met een hypofarynx tumor had er één een tweede primaire tumor in de oesofagus.¹⁰⁰ Recente cijfers van een Nederlandse populatie (IKA) staan vermeld in het hoofdstuk Epidemiologie [tabel 1](#).

Samenvattend: op grond van de literatuur is bij 10-20% van de patiënten sprake van een tweede maligniteit (synchroon of metachroon). Daarom is bij presentatie en in de follow-up van een hypofarynxcarcinoom nadere diagnostiek naar een tweede primaire tumor geïndiceerd.

Conclusies:

Tweede primaire tumoren komen relatief frequent voor bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom. De aanwezigheid van een tweede primaire tumor kan consequenties hebben voor behandelplan en prognose.

Niveau 3: C Raghavan⁹⁷, Haughey⁹⁸, Spector⁹⁹,
Dhooge¹⁰⁰

Gezien de consequenties die de aanwezigheid van een tweede primaire tumor kan hebben lijkt aanvullend onderzoek naar de aanwezigheid van simultane tumoren nuttig.

Niveau 4: D

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Literatuurbespreking:

De basis van de diagnostiek wordt gevormd door anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op de lokale problematiek. Daarnaast richten anamnese en lichamelijk onderzoek zich op algemene verschijnselen die kunnen passen bij de aanwezigheid van een simultane tumor. Gericht wordt gevraagd/gezocht naar rookgewoonten, alcohol gebruik en pulmonale klachten, alsmede slikstoornissen, vermagering, etc. Het lichamelijk onderzoek richt zich hier ook op. Gedurende de follow-up periode na hypofarynxcarcinoom is men alert op tweede primaire tumoren.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat anamnese en lichamelijk onderzoek gericht dienen te zijn op de primaire tumor, maar evenzeer op de aanwezigheid van tweede primaire tumoren.

Niveau 4: D

X-thorax en/of CT-thorax

Literatuurbespreking:

In de literatuur ontbreken kosten-effectiviteitsstudies naar het nut van screenend onderzoek naar tweede primaire tumoren. Ook bestaan weinig studies die aangeven welke diagnostische middelen te prefereren zijn voor het opsporen van tweede primaire tumoren. Ong et al. concludeerden op grond van de resultaten van een retrospectieve studie onder 138 patiënten met hoofd-halscarcinoom, dat een CT-thorax te verkiezen valt boven een X-thorax, aangezien de CT-thorax 3x zo veel maligniteiten in de thorax aan het licht bracht.¹⁰¹ Uit de studie van Spector et al. (vide supra) blijkt dat het ontstaan van tweede primaire tumoren onafhankelijk is van leeftijd, geslacht, mate van tumordifferentiatie, de oorsprong van de tumor, het tumorstadium (**TNM**), of de aanwezigheid van locoregionale of afstandsmetastasen.⁹⁹

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat er, op grond van de incidentie van synchrone tumoren, geen plaats is voor screenend radiologisch onderzoek. Röntgendiagnostiek dient alleen op indicatie te worden verricht.

Niveau 4: D

Endoscopie

Literatuurbespreking:

Panendoscopie (faryngeale as, mondholte en larynx, al dan niet in combinatie met oesofagoscopie en bronchoscopie) is een standaard procedure in de diagnostiek van patiënten met een hypofarynxcarcinoom voorafgaand aan therapie. Panendoscopie richt zich niet alleen op de primaire tumor, maar ook op tweede primaire tumoren. Het is daarbij niet ongebruikelijk om de bronchoscopie alleen op indicatie te verrichten. In een oudere studie claimen Leipzig et al. dat van de aanwezige synchrone tumoren de meerderheid (58%) alleen met bronchoscopie werd ontdekt.¹⁰² Het is echter gevaarlijk deze bevindingen zonder meer naar de huidige tijd te extrapoleren, gezien de technologische ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming in de afgelopen jaren. Helaas ontbreekt een recent vergelijkend onderzoek tussen panendoscopie enerzijds en CT anderzijds.

Terughoudendheid is ook op zijn plaats voor de oesofagoscopie: ook in dit geval wordt alleen op indicatie gescopieerd.

Conclusies:

Panendoscopie is een effectieve onderzoeksmethode voor simultaan optredende tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied, de long en de oesofagus, maar de opbrengst is betrekkelijk laag.

Niveau 3: C
Leipzig¹⁰²

Indien op een lege artis uitgevoerde CT-thorax geen aanwijzingen worden gevonden voor tweede primaire tumoren in de longen kan bronchoscopie achterwege worden gelaten.

Niveau 4: D

Scintigrafie

Literatuurbespreking:

Van de scintigrafische methoden is alleen de toepassing van PET met het radiofarmacon 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG, FDG-PET) een reële optie. Deze toepassing is jaren omstreken geweest vanwege de beperkte beschikbaarheid en de (vermeende) hoge kosten. In de onlangs verschenen richtlijn "[Mondholte- en orofarynxcarcinoom](#)" wordt erkend dat FDG-PET zeer sensitief kan zijn voor het detecteren van een synchrone tumor, maar dat de methodiek door de beperkte beschikbaarheid niet is aan te raden. Dit argument is niet vol te houden, gezien de snelle uitbreiding van PET-mogelijkheden in het land, ook buiten de academische centra. Het al of niet toepassen van FDG-PET in de diagnostiek van het hypofarynxcarcinoom wordt daarom slechts op inhoudelijke wetenschappelijke gronden verricht.

Er is slechts beperkte specifieke literatuur beschikbaar die antwoord geeft op de vraag in hoeverre FDG-PET een rol kan spelen bij het opsporen van synchrone tumoren. Deze literatuur richt zich primair op het detecteren van de primaire tumor en van regionale lymfkliermetastasen, alsmede op het probleem van onbekende primaire tumoren en maakt bovendien zelden onderscheid tussen verschillende vormen van hoofd-halstumoren. Recent publiceerden Perlow et al. een retrospectieve studie bij 41 patiënten die waren behandeld voor een plaveiselcelcarcinoom van de bovenste luchtweg (n=37 stadium III/IV, n= 4 stadium I/II). De sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van een tweede primaire tumor in de long bedroeg resp. 91% en 93%.¹⁰³ In een prospectieve studie bij 53 patiënten werd met behulp van FDG-PET bij 6 patiënten (11%) een 2e primaire tumor aangetoond. Bij twee patiënten werden bovendien metastasen op afstand aangetoond. In geen van de gevallen waren de afwijkingen op conventionele wijze aangetoond.¹⁰⁴ In de literatuur ontbreekt vooralsnog een goede vergelijking tussen FDG-PET, (laatste generatie) CT en PET/CT.

Conclusies:

FDG-PET kan een rol spelen bij het zoeken naar tweede primaire tumoren en metastasen op afstand bij patiënten met een hoofd-halstumor.

Niveau 3: C Perlow¹⁰³, Nishiyama¹⁰⁴

PA-verslaglegging

Literatuurbespreking:

Inleiding

Doel van de histopathologische bewerking van een biopsie dan wel van een resectiepreparaat is het verkrijgen van een histologische weefsel diagnose en/of het verkrijgen van histologische gegevens die mede bepalend kunnen zijn voor het al dan niet instellen van een adjuvante behandeling na primaire chirurgie. Sommige van deze histologische gegevens worden bij herhaling als prognostisch belangrijk geïdentificeerd. ^{105 106 107} Daarom dienen deze parameters onderdeel uit te maken van het standaard PA-verslag.

Algemene opmerkingen

Ondergenoemde minimaal benodigde histologische gegevens voor plaveiselcelcarcinoom zijn een vertaling en bewerking van de richtlijnen van de 'Royal College of Pathology' en in gebruik binnen de 'British Society of Head and Neck Oncology' en zijn zonder meer bruikbaar binnen de Nederlandse situatie.

Deze richtlijnen beschrijven de minimale gegevens die vermeld moeten worden in PA-rapporten van resectiepreparaten van hoofd-halscarcinomen uitgaande van de mondholte, de farynx, de larynx en de neus. Hun belang steeft op de volgende gronden: van sommige aspecten van invasief carcinoom (type, omvang en graad van het primaire carcinoom, patroon van invasie en de minimale afstand van de tumor tot de resectieranden, de lymfklierstatus en de aanwezigheid van extranodale tumorgroei) is aangetoond dat zij gerelateerd zijn aan het ziektebeloop. ^{105 108}

Deze aspecten zijn daarom van belang voor:

- Beslissingen over de meest geschikte behandeling voor individuele patiënten, daarbij inbegrepen de uitgebreidheid van de chirurgie en de eventuele keuze voor adjuvante radiotherapie al of niet in combinatie met chemotherapie.
- Uniformiteit van gegevens voor de opbouw van databases binnen kankerregistraties.
- Beschikbaarheid van gegevens voor een nauwkeurige en gerechtvaardigde vergelijking van de kwaliteit van zorg, geleverd door verschillende klinieken

Macroscopische bewerking

Optimale macroscopische bewerking van resectiepreparaten van de hypofarynx is gebaat bij samenwerking tussen behandelend clinicus en patholoog. De chirurg behoort het resectiepreparaat adequaat te markeren. In een halsklierdissectiepreparaat dienen de verschillende klierstations duidelijk te worden aangegeven. Hiervoor zijn verschillende methoden denkbaar. Voor alle geldt dat een eenduidige identificatie volgens de klinisch gehanteerde indeling van de hals mogelijk is. Zie voor de nadere beschrijving van deze indeling (zie [bijlage 12](#)).

Voor adequaat onderzoek van de hypofarynx verdient een lamellering van de larynx in plakken loodrecht op de lengteas van het preparaat de voorkeur (Fig. 1). ¹⁰⁹ Op deze wijze worden plakken verkregen die een goede macroscopische beoordeling van tumoromvang, afstand tot de snijvlakken en betrokkenheid van omgevende structuren toestaan. Inkten van het circumferentiële snijvlak kan gedaan worden voorafgaand aan het snijden van de lamellen of na lamelleren en dan alleen op de plakken die uitgenomen worden voor histologische beoordeling van bedreigde snijvlakken. Het voorafgaand aan lamelleren separaat afnemen van mucosale snijvlakken wordt ontraden omdat het problemen kan opleveren bij de beoordeling van de afstand van de tumor tot de snijrand. Dit wordt ook ontraden in geval van submucosale doorgroei tot dicht aan de snijvlakken aangezien dit kan leiden tot onduidelijkheden over de status van het desbetreffende snijvlak.

Verslaglegging

Door de aanvragend clinicus te vermelden gegevens:

- plaats van de tumor;
- aard van de resectie;
- cTNM-stadium¹¹⁰ (zie hoofdstuk [TNM classificatie](#));

- eventueel voorafgaande behandeling;
- type halsklierdissectie (indien van toepassing): (nomenclatuur zie [bijlage 12](#)).

In het verslag door de patholoog te vermelden gegevens m.b.t. de tumorresectie:

- Maximale macroscopische tumordiameter in mm (tenzij microscopisch de tumor groter is dan macroscopisch vermoed, dan wordt de microscopische diameter vermeld);
- Maximale invasiediepte in mm, gemeten vanaf het tumoroppervlak. In geval van uitholling van dit oppervlak door ulceratie wordt het oorspronkelijke oppervlak gereconstrueerd door een verbindingslijn tussen de randen van de ulceratie;
- Histologische diagnose;
- Differentiatiegraad. [111](#) [112](#) Traditioneel worden tumoren gegradeerd in goed-, matig en slecht gedifferentieerd;
 - ◆ Goed gedifferentieerde carcinomen tonen een sterke gelijkenis met normaal plaveiselepitheel;
 - ◆ Matig gedifferentieerde carcinomen tonen nucleaire anisomorfie en mitosen waaronder abnormale. Verhoorning is beperkt aanwezig;
 - ◆ In slecht gedifferentieerde carcinomen hebben ongedifferentieerde cellen de overhand. De kernen zijn blazig met opvallende nucleoli en verhoorning is minimaal.

Benadrukt moet worden dat verhoorning op zichzelf geen criterium voor de bepaling van de differentiatiegraad is. Het kan in alle categorieën worden aangetroffen. Het merendeel der carcinomen is matig gedifferentieerd. Derhalve is gradering van beperkte betekenis. Belangrijker is het invasiepatroon. Voor zover van toepassing kan hier melding gemaakt worden van een histologisch subtype: basaloid, spoelcellig, verruceus, adenosquameus, adenoid of papillair; [112](#)

- Invasietype: tumorgroei op de grens met de omgeving kan verschillende patronen tonen. Expansieve groei is gekarakteriseerd door grote, goed omschreven tumoreilanden en is gekoppeld aan een betere prognose. Sprieterige groei is gekarakteriseerd door verspreid liggende strengen en veldjes tumorcellen en heeft een slechtere prognose; [105](#)
- Afstand van het carcinoom tot de chirurgische rand in millimeters, zowel t.o.v. mucosale als diepe snijvlakken: >5 mm is vrij, 1-5 mm is krap en <1 mm is niet vrij. Bij sprieterige groei brengt ook een krappe marge een verhoogde kans op recidief met zich mee. Bij expansieve groei is een krappe marge acceptabel;
- Aan- dan wel afwezigheid van vaatingroei, onderscheid tussen bloedvaten en lymfvaten is niet nodig;
- Aan- dan wel afwezigheid van perineurale groei t.p.v. het infiltratief front van de tumor. Intratumorale perineurale groei is van twijfelachtige prognostische betekenis, derhalve in geval van perineurale groei lokalisatie ervan aangeven;
- Aan- dan wel afwezigheid van kraakbeeningroei;
- Aan- dan wel afwezigheid van uitbreiding in de schildklier;
- Ernstige dysplasie/carcinoma in situ.

Optioneel

Moleculaire merkers, daarbij inbegrepen proliferatiemerkers, DNA gehalte, expressie van cytoplasma- en membraaneiwitten zijn onderzocht als mogelijke prognostische factoren. Een onafhankelijke betekenis hiervan is tot op heden niet aangetoond. [105](#) [113](#) Derhalve maken zij geen onderdeel uit van het standaardverslag.

In het verslag door de patholoog te vermelden gegevens m.b.t. de halsklierdissectie

- Leg voor ieder anatomisch niveau het volgende vast: aantal lymfklieren en aantal lymfklieren met tumor;
- Vermeld omvang van grootste metastase, hoeft niet hetzelfde te zijn als de grootste lymfklier!;
- Vermeld aan-/dan wel afwezigheid van extranodale uitbreiding en het klierstation waar dit aanwezig is. Iedere vorm van doorgroei door de volledige kapseldikte wordt gemeld. Er hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen macroscopische dan wel microscopische extranodale uitbreiding. In geval van twijfel wordt de metastase gerubriceerd als zijnde extranodaal. Extranodale uitbreiding is een blijk van tumoragressiviteit en is gerelateerd aan een slechte prognose. [114](#) [115](#) Indien extranodale groei macroscopisch het buitenoppervlak van de

halsklierdissectie benadert, dient deze rand histologisch te worden onderzocht om het snijvlak ter plekke te beoordelen. De prognostische betekenis van micrometastasen (<3mm ¹¹⁶ of <2mm ¹¹⁷) of losse tumorcellen in een lymfklier is onzeker.¹¹⁸ Hun aanwezigheid telt niettemin mee in het aantal klieren met tumor. De additionele waarde van seriële opsnijding of immunohistochemie voor het vinden van metastatisch tumorweefsel is niet bewezen. Deze bewerking vormt daarom geen onderdeel van de routinematige bewerking van het halsklierpreparaat.

In geval van onderlinge fixatie van lymfklieren door extranodale uitbreiding noteert men het aantal te herkennen klieren en de totale maximale omvang van het pakket.

- De terminologie voor de halsklieren die wordt toegepast staat vermeld in [bijlage 12](#).

Diagnostische codering van primaire tumor en metastasen

- Volgens meest recente UICC richtlijn. ¹¹⁰

Verslaglegging van biopsieën

De gegevens die kunnen worden verkregen door het nemen van biopsieën worden mede bepaald door de omvang hiervan. Het type carcinoom en de differentiatiegraad zijn de minimale voor behandeling noodzakelijke gegevens. Indien het biopt ook ernstige dysplasie/carcinoma in situ laat zien, moet dit apart worden vermeld omdat dit de positionering van de resectieranden kan beïnvloeden. In geval van grotere biopten kan ook het invasiepatroon (sprieterig of expansief) worden bepaald.

Het gebruik van vriescoupes

Doorgaans is in geval van chirurgie reeds de diagnose carcinoom gesteld. Incidenteel wordt tijdens operaties vriescoupemateriaal aangeboden ter diagnose. Meestal zal het mogelijk zijn het type tumor te herkennen tenzij in geval van slecht gedifferentieerde gezwellen.

De beoordeling van snijvlakken is de meest voorkomende indicatie voor vriescoupeonderzoek. Selectie van vriescoupemateriaal is de verantwoordelijkheid van de operateur. Het markeren van een resectiepreparaat met het verzoek aan de patholoog om ter plaatse van de markeringen materiaal af te nemen gaat ten koste van de definitieve beoordeling van het resectiepreparaat op vrije randen en leidt daarom tot een onacceptabele vermindering van de kwaliteit van het pathologisch onderzoek. De operateur dient vriescoupes in te zenden van de bedreigde randen uit het resectiegebied in de patiënt. Op dit materiaal dient de operateur de reële resectierand te markeren. De patholoog moet het weefsel zodanig bewerken dat een oordeel over deze resectierand gegeven kan worden. Dergelijke weefselmonsters dienen beperkt van omvang te blijven om selectiebias door de patholoog te vermijden. In geval van twijfel over de oriëntatie van de vriescoupe is overleg tussen patholoog en operateur essentieel. Ditzelfde geldt als naar het oordeel van de patholoog het aangeleverde weefselstuk te groot van omvang is voor vriescoupe onderzoek.

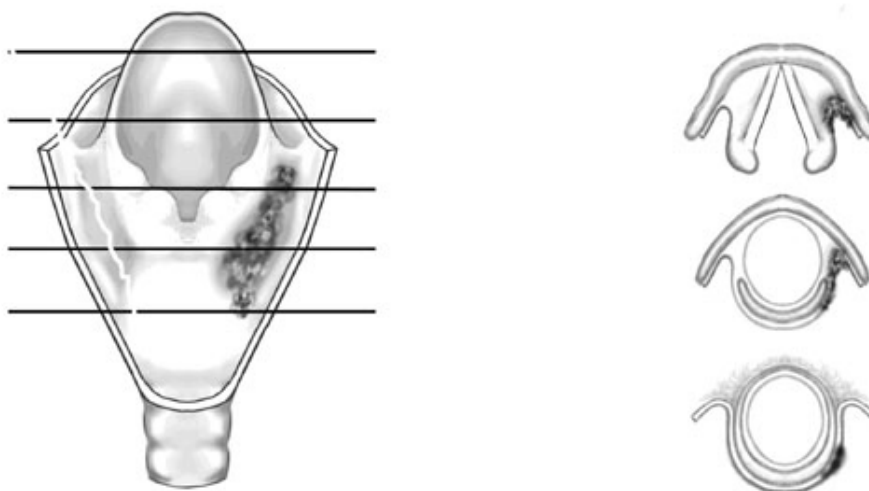


Fig. 1. Standaardbewerking voor hypofarynx carcinoom. Horizontale plakken loodrecht op de as van het laryngectomiepreparaat.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat PA-aanvraag en -verslaglegging aan bovengenoemde criteria dienen te voldoen.

Niveau 4: D

Voorlichting en communicatie

Aanbevelingen:

Aan de patiënt met kanker in het hoofd-halsgebied en aan diens naasten moet structureel gestandaardiseerde voorlichting worden aangeboden.

De voorlichting aan patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied moet niet alleen betrekking hebben op medisch biologische aspecten van diagnose en behandeling, maar ook op de gang van zaken rond de behandeling, de prognose en vooruitzichten en de te verwachten gevolgen voor het dagelijkse leven op kortere en langere termijn.

Aanbevolen wordt om de verpleegkundige een belangrijke rol te laten spelen in de voorlichting over de behandeling en over het omgaan met de beperkingen als gevolg van ziekte en behandeling. Daarnaast is ook een rol weggelegd voor andere professionals met wie de patiënt te maken krijgt.

Naast mondelinge informatie moet ook schriftelijke informatie gegeven worden. Het gebruik van audiocassettes met informatie en moderne ict-technologie kan bijdragen aan verbetering van de informatievoorziening. Deze vormen van aanvullende informatie dienen te worden gegeven ter ondersteuning van de mondelinge voorlichting door de hulpverlener en mag niet als vervanging daarvan dienen.

Omdat niet alle informatie volledig door de patiënt wordt gehoord of onthouden, dient te worden gecontroleerd of de patiënt de informatie daadwerkelijk heeft gekregen en ook heeft begrepen.

De voorlichting is het meest effectief wanneer deze aansluit bij de behoeften van de patiënt. Het gebruik van een gestandaardiseerde kwaliteit van leven lijst voor de screening van aanwezige (somatische en psychosociale) problematiek is behulpzaam voor het opsporen van problemen, en wordt aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Patiëntenvoorlichting betreft niet alleen het geven van informatie aan de patiënt, maar heeft ook betrekking op het beïnvloeden van emoties en houdingen en op veranderen van gedrag. Daarom zijn patiëntenvoorlichting en psychosociale ondersteuning nauw met elkaar verweven. ¹⁵³

Patiënten die worden behandeld vanwege hoofdhalsskanker ervaren veel psychosociale problemen. Naast vrees voor het hebben en et mogelijk terugkeren van kanker en onzekerheid over het overleven, moeten zij een vaak ingrijpende en mutilerende behandeling ondergaan, die problemen met spreken, eten en het uiterlijk met zich mee kunnen brengen.

Goede ondersteuning blijkt nodig te zijn om hen te helpen zowel psychosociale als lichamelijke problemen te hanteren. ^{154 155 156} Naast ondersteuning door de familie en sociale ondersteuning, blijkt ook kwalitatief goede informatie door de specialist bepalend te zijn voor het rehabilitatieresultaat op langere termijn. ¹⁵⁴

Ofschoon patiënten onderling verschillen, blijkt dat de behoefte aan informatie over het algemeen groot, zowel vóór de behandeling, gedurende de behandeling, als in de periode na de behandeling. ^{157 158 159 160} Een grote meerderheid wil veel informatie over hun ziekte. ^{161 162} Meer dan 90% wil geïnformeerd worden over de aard van de ziekte, de kans op genezing en de mogelijke bijwerkingen van de behandeling. ¹⁶³ Patiënten verwachten eerlijke informatie, dus niet alleen positieve, maar ook negatieve

informatie. [164](#)

De belangrijkste informatiebron voor patiënten is de specialist. [165](#) Medisch specialisten geven vaak uitgebreid biomedische informatie over diagnostische uitkomsten en behandeling. [166](#) Dit sluit slechts gedeeltelijk aan bij de behoeften van de patiënt. Voor veel patiënten is informatie over prognose, levensvooruitzichten en de gevolgen voor het dagelijks leven op korte en lange termijn belangrijker. [167](#) [168](#) Adequate voorlichting heeft niet alleen betrekking op medische aspecten, maar ook op psychosociale aspecten.

Kwalitatief goede informatie door de specialist blijkt van invloed te zijn op het rehabilitatieresultaat op langere termijn. [154](#) Een communicatiestijl waarbij de arts niet alleen informeert naar lichamelijke klachten, maar ook naar emotionele aspecten, gaat samen met een hogere patiëntentevredenheid en een betere gezondheid. [169](#) Slechte communicatie met hulpverleners kan bij patiënten en hun naaste(n) veel extra stress veroorzaken. [170](#) Bovendien kan gebrekkige communicatie leiden tot een situatie waarin de arts niet goed is geïnformeerd over de aard en de omvang van de problemen van de patiënt.

De behoefte aan informatie verschilt per fase van het ziekte- en behandelingsproces.

De mededeling van de diagnose kanker leidt bij patiënten tot meer of minder heftige emotionele reacties. Tijdens een slechtnieuwsgesprek is daarom aandacht voor de emotionele verwerking van belang, waarbij empathie voor de patiënt en het exploreren van zijn of haar gevoelens en verwachtingen belangrijke vormen van steun zijn. [161](#) [171](#) Door de emoties beklijft veel van de gegeven informatie niet bij de patiënt. Daarom is het belangrijk om in latere contacten te verkennen wat patiënt wel of niet begrepen heeft, en de informatie zodig te herhalen. De meeste patiënten staan tijdens het slechtnieuwsgesprek niet open voor informatie over de behandeling. [172](#) Bespreking over behandelopties kan dan ook beter op een ander moment gepland worden.

Onderzoek naar voorlichting tijdens de behandeling laat zien dat informatie over de gang van zaken tijdens de behandeling en de gevolgen van de behandeling belangrijk is. Uitgebreide voorlichting over de gang van zaken en de te verwachten bijwerkingen bij radiotherapie blijken belangrijk voor therapietrouw en acceptatie. [173](#) Adequate voorlichting voorafgaand aan de operatie draagt bij tot een duidelijk beeld van wat men van een ingreep kan verwachten en vermindert angstgevoelens. [174](#) Ook informatief contact met een goed gerevalideerde lotgenoot vóór de operatie, in het bijzonder bij grote chirurgische ingrepen, kan de angst doen verminderen. [175](#)

Naast ziekte- en behandelingsgerelateerde factoren, zijn ook andere factoren van invloed op de behoefte aan informatie, zoals mate van aanwezige psychosociale problematiek, opleidingsniveau, culturele achtergrond, persoonlijkheid en persoonlijke voorkeur. [162](#) [176](#) De behoefte aan voorlichting en informatie verschilt dus erg per patiënt. Hulpverleners moeten trachten de problemen van patiënten en de wijze waarop zij met hun problemen omgaan ('coping') in te schatten om daar met hun voorlichting zo goed mogelijk op te kunnen aansluiten. [177](#) Patiëntenvoorlichting is vooral dan effectief, wanneer het aansluit bij de behoeften, de belevingen en de verwerkingsstrategieën van de patiënt.

Er worden hoge eisen gesteld aan de kwaliteit van de communicatie tussen kankerpatiënten en hun hulpverleners. De mondelinge voorlichting van de medisch specialist is over het algemeen de belangrijkste informatiebron.

De kwaliteit van de voorlichting kan bevorderd worden door het gebruik van andere vormen van communicatie. Schriftelijke informatie is een noodzakelijke en effectieve aanvulling op mondelinge voorlichting en is ook van essentieel belang voor de patiënt. [178](#)

Ook het gebruik van audiocassettes kan bijdragen aan de kwaliteit van de voorlichting. Aangetoond is dat het thuis afluisteren van een audiotape van het eigen slechtnieuwsgesprek bijdraagt aan een beter begrip van de informatie en gevoelens van spanning en angst reduceert. [161](#) [179](#) Ook zijn er aanwijzingen dat audiocassettes met informatie over zelfzorg voor veel voorkomende neveneffecten van chemotherapie leiden tot een verbetering van de zelfzorg en een afname van lichamelijke symptomen en gevoelens van angst. [180](#) [181](#)

Recente studies laten veelbelovende uitkomsten zien over het gebruik van ict-technologie in de voorlichting en begeleiding van patiënten met kanker in het hoofdhalsg gebied. [182](#) [183](#)

Andere professionals kunnen ook een belangrijke rol vervullen in de voorlichting. In toenemende mate wordt een deel van de voorlichting rondom de behandeling aan de (oncologie)verpleegkundige overgelaten. Onderzoek laat zien dat voorlichting door verpleegkundigen bijdraagt aan meer kennis, betere zelfzorg en een reductie van gevoelens van angst en depressie en van symptomen samenhangend met

chemotherapie of radiotherapie. [184](#) [185](#) [186](#) Daarnaast vinden patiënten het relatief gemakkelijk om met een verpleegkundige hun psychosociale problemen te bespreken. [187](#) Patiënten met kanker in het hoofdhalssgebied krijgen tijdens hun behandeling ook regelmatig te maken met andere professionals, zoals een fysiotherapeut, logopedist, diëtist, en ook deze professionals hebben een belangrijke taak in de voorlichting.

Het bespreekbaar maken van psychosociale problemen is geen gemakkelijke opgave. Artsen blijken in veel gevallen verhoogde niveaus van psychosociale spanningen onvoldoende te onderkennen. [188](#) [189](#) Patiënten voelen zich vaak beschroomd om hun zorgen tegen hun specialist te uiten en wachten af tot de arts hen daartoe uitnodigt, terwijl de meeste artsen het aankaarten van psychosociale klachten als verantwoordelijkheid van de patiënt beschouwen. [187](#) Systematische screening met behulp van een gevalideerde vragenlijst zou in de praktijk behulpzaam kunnen zijn om artsen opmerkzaam te maken op het eventueel aanwezig zijn van psychologische problemen. (190) Standaard gebruik van een gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven-vragenlijst blijkt de poliklinische communicatie tussen arts en patiënt te kunnen verbeteren en zodanig te structureren dat relevante onderwerpen vaker worden besproken. [191](#) [192](#)

Het betrekken van de naasten bij de voorlichting is zinvol, omdat vaak blijkt dat de voorlichting die bij 'slecht-nieuwsgesprekken' wordt gegeven, niet volledig door de patiënt wordt gehoord of onthouden. Partners hebben zelfs meer behoefte aan informatie dan patiënten, vooral aan psychosociale informatie. [153](#) Ook kunnen de naasten zich een beter beeld vormen van wat de patiënt bij de behandeling te wachten staat, als zij dit uit de eerste hand hebben gehoord. Dit leidt vaak tot meer begrip en tot betere ondersteuning. [153](#) [193](#)

Conclusies:

Aandacht voor psychosociale aspecten, naast aandacht voor medische aspecten in de patiëntenvoorlichting, gaat samen met een grotere patiëntentevredenheid, minder gevoelens van angst en spanning, betere therapietrouw en een hogere kwaliteit van leven.

Niveau 2: B De Boer^{[154](#)}, Detmar^{[167](#)}, Lee^{[168](#)}, Stewart^{[169](#)}, Fallowfield^{[170](#)}, Fieler^{[173](#)}, Glavessevich^{[174](#)}

Gestructureerde schriftelijke informatie, als aanvulling op mondelinge informatie, bevordert het begrip van de patiënt en heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven.

Niveau 3: C Van Wersch^{[178](#)}, Pruyn^{[192](#)}

Het gebruik van audiotapes in de patiëntenvoorlichting bevordert het begrip van de patiënt en heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven.

Niveau 2: B Ellis^{[161](#)}, Ong^{[179](#)}

Patiëntenvoorlichting door verpleegkundigen is effectief in het bevorderen van zelfzorg en het verminderen van lichamelijke symptomen en gevoelens van angst en spanning.

Niveau 3: C Badger^{[184](#)}, Benor^{[185](#)}, Rawl^{[186](#)}

Het gebruik van een gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven- vragenlijst blijkt de poliklinische communicatie tussen arts en patiënt te kunnen verbeteren en zodanig te structureren dat relevante onderwerpen vaker worden besproken.

Niveau 2: B Detmar^{[191](#)}

Overwegingen:

Zorg houdt onder meer psychosociale ondersteuning en voorlichting in. Deze zorg moet worden verleend als integraal onderdeel van de behandeling en moet net zo vanzelfsprekend zijn als de medische behandeling (Pruyn, 1995). Het recht op informatie gaat twee partijen aan. De Wet op Geneeskundige Behandelingsovereenkomst ([WGBO](#)) geeft aan dat de informatie ook aan de patiënt moet worden gegeven en dus wordt een actieve opstelling van de hulpverlener verwacht. In dat kader past het om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen (Kee, 1997).

Om te voorkomen dat voorlichtingsmateriaal niet optimaal wordt benut, moet de procedure van het geven van voorlichting een vaste plaats krijgen in de organisatie en/of de praktijkvoering. [153](#) [194](#)

Behalve met artsen en verpleegkundigen krijgen patiënten tijdens de behandeling ook te maken met verschillende andere zorgverleners. Ook deze professionals hebben een taak in de voorlichting en de begeleiding.

Behandeling

Aanbevelingen:

Bij de behandeling van het hypofarynxcarcinoom gaat de voorkeur uit naar een orgaansparende (larynx/farynx) behandeling.

Indien gekozen wordt voor een niet-chirurgische orgaansparende behandeling, gaat de voorkeur uit naar primaire radiotherapie bij kleine tumoren en concomitante chemoradiatie bij meer gevorderde tumorstadia.

Zie ook paragrafen [besluitvorming](#) en [voorlichting en communicatie](#).

Literatuurbespreking:

Inleiding

Het hypofarynxcarcinoom kan worden onderverdeeld in drie subsites: sinus piriformis, farynxachterwand en postcricoid. Het sinus piriformiscarcinoom komt van deze drie het meest frequent voor. De behandeling van de drie subsites komen in grote lijnen met elkaar overeen, met uitzondering van de chirurgische benadering.

Van oudsher bestaat de behandeling van het hypofarynxcarcinoom uit chirurgie al of niet gevolgd door postoperatieve radiotherapie. Chirurgie betreft in de meeste gevallen een totale laryngectomie en (partiële) faryngectomie. In het verleden werd radiotherapie met name gereserveerd voor de irresectabele tumoren en inoperabele patiënten.

In een recent gepubliceerd overzicht van de behandelingsresultaten van 893 Nederlandse patiënten met een hypofarynxcarcinoom, die in de periode van 1985 tot en met 1994 werden behandeld met chirurgie en/of conventioneel gefractioneerde radiotherapie werd een 5-jaars overleving van gevonden van 26% voor de gehele groep en van 32% voor de in opzet curatief behandelde patiënten. [195](#) [196](#)

De laatste 10 tot 15 jaar ondergaan patiënten met een hypofarynxcarcinoom in toenemende mate zowel chirurgische als niet-chirurgische orgaansparende behandelingen. Laserchirurgie en vasculaire reconstructieve chirurgie hebben geleid tot een uitbreiding van de chirurgische mogelijkheden. (197-200) De resultaten van de niet-chirurgische behandelingen zijn verbeterd door de combinatie van radiotherapie en chemotherapie en de introductie van andere fractioneringsschema's.

De behandeling van het hypofarynxcarcinoom is primair gericht op genezing, waarbij net als bij de behandeling van het larynxcarcinoom de voorkeur uitgaat naar een orgaansparende behandeling met behoud van functionele larynx en farynx (spreken, slikken, ademhaling).

Indien wordt gekozen voor een orgaansparende behandeling, kan worden gekozen voor:

- Orgaansparende chirurgie al of niet gevolgd door postoperatieve (chemo)radiotherapie.
- Niet-chirurgische orgaansparende behandeling al of niet in combinatie met halsklierdissectie

Ad1. Orgaansparende chirurgie

Met orgaansparende chirurgie worden die chirurgische procedures bedoeld, waarbij slechts een deel van de larynx en/of farynx worden geresecteerd. Orgaansparende chirurgie is alleen zinvol als verwacht mag worden dat na resectie een functionerende larynx en/of farynx resteert. Voor het verrichten van orgaansparende chirurgie bij het hypofarynxcarcinoom is diepgaande kennis van de groeiwijze een vereiste. In tegenstelling tot andere carcinomen van de bovenste luchtweg tonen hypofarynxcarcinomen al in een zeer vroeg stadium submucosale uitbreiding. Indien de toepassing van een chirurgisch orgaansparende procedure wordt overwogen dient daarom aandacht te worden besteed aan mogelijke tumoruitbreiding naar caudaal, contralateraal en extralaryngeaal, en aan de mogelijkheid van invasie van het cartilago thyreoidea en uitbreiding in de weke delen. Uit diverse histopathologische studies van laryngectomiepreparaten blijkt dat een partiële laryngectomie met sparen van de niet aangetaste "gezonde" zijde mogelijk zou zijn geweest. [201](#) [202](#)

Ogura rapporteerde reeds in 1960 over larynxsparende procedures voor het sinus piriformiscarcinoom. [203](#) Later werden goede resultaten van larynxpreservatie voor het hypofarynxcarcinoom al of niet gevolgd door postoperatieve-radiotherapie gepubliceerd. [204](#) Afhankelijk van de lokalisatie en uitbreiding van de tumor werd een ziektevrije overleving van 46 tot 77% behaald. Chevalier et al. presenteerden uitstekende resultaten voor het T1/T2 hypofarynxcarcinoom (supraglottische-hemilaryngectomie / radicale halsklierdissectie / postoperatieve radiotherapie). [205](#)

Voorals carinomen van beperkte omvang uitgaande van de hypofarynxachterwand en de sinus piriformis lenen zich voor orgaansparende chirurgie met behoud van de farynx en de faryngeale functies.

[206](#) [207](#) [208](#) [209](#) Voor de reconstructie kan afhankelijk van het defect gekozen worden voor een vrij gevasculariseerd transplantaat of genezing per secundam. [210](#) [211](#) Er zijn enkele publicaties die rapporteren over niet-gerandomiseerde studies over orgaansparende chirurgie door middel van transorale laserchirurgie. [197](#) [198](#) [201](#) [212](#) Kleine tumoren kunnen radicaal verwijderd worden en in ervaren handen worden goede resultaten bereikt. Bij oppervlakkige tumoren en goed gedifferentieerde exofytische tumoren werd een 5-jaars ziektevrije overleving van 80% bereikt. Volgens sommige auteurs zou circa 25% van de hypofarynxcarcinomen voor deze benadering in aanmerking komen.

Voor de meeste vormen van orgaansparende chirurgie geldt dat het postoperatieve herstel gekenmerkt wordt door een moeizame slikrevalidatie en bronchopneumonieën als gevolg van aspiratie. Preoperatieve screening van de longfunctie is daarom van groot belang. De stemkwaliteit blijft in het algemeen goed. Omdat de kans op occulte lymkliermetastasen hoog is dient de hals (beiderzijds) electief te worden behandeld, hetzij door middel van een halsklierdissectie, dan wel door middel van radiotherapie (zie [paragraaf N0 hals](#)).

Ad.2 Niet-chirurgische orgaansparende behandeling

Een orgaansparende behandeling verhoogt de kwaliteit van leven ten opzichte van een niet orgaan sparende behandeling. [312](#) [313](#) [314](#) [315](#) [316](#) [317](#) [318](#) [319](#) [320](#) [321](#) [322](#) [323](#) Bij patiënten met een uitgebreid hypofarynxproces gaat het hierbij om de bovenste voedsel- en luchtweg. In het algemeen wordt alleen voor een orgaansparende behandeling gekozen als er een redelijke kans is op behoud van een functionele larynx/farynx na behandeling. Indien sprake is van een afunctionele larynx vóór aanvang van behandeling en/of uitgebreide destructie van het larynxskelet zal zelden een functionele larynx na niet-chirurgische behandeling resteren. In een dergelijke situatie verdient chirurgie in combinatie met postoperatieve (chemo)radiotherapie de voorkeur. Het is moeilijk aan te geven bij welke mate van destructie een orgaansparende behandeling nog mogelijk is. De kans op voedselwegproblematiek, zoals ernstige slikstoornissen, sonde-afhankelijkheid en stille aspiratie neemt toe met de mate van weke delen invasie. [217](#) [224](#)

De mogelijkheid van een orgaansparende behandeling met chemotherapie en radiotherapie werd onderzocht in twee gerandomiseerde studies. [225](#) [226](#) [227](#) [228](#) [229](#) [230](#) [231](#) [232](#) [233](#) [234](#) [235](#) In de EORTC-studie werden patiënten met een sinus piriformiscarcinoom gerandomiseerd tussen inductie chemotherapie gevolgd door conventioneel gefractioneerde radiotherapie (70 Gy) bij (partiele) responders versus primaire chirurgie gevolgd door radiotherapie (50-70Gy) [225](#). Het percentage locale en regionale recidieven alsmede het percentage metastasen op afstand was ongeveer gelijk in de beide armen. In de experimentele arm bedroeg de kans op een functionele larynx na 3 en 5 jaar respectievelijk 42 en 35%. De resultaten van deze studie zijn in overeenstemming met de in de Verenigde Staten uitgevoerde gerandomiseerde studie naar larynxsparende benadering bij gevorderde larynxcarcinomen. [226](#) In deze studie werd chirurgie gevolgd door postoperatieve radiotherapie vergeleken met inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie. De overleving tussen de beide armen was niet significant verschillend. Hoewel de overleving tussen beide armen in bovengenoemde gerandomiseerde studies niet significant verschillen zien anderen een trend naar een betere overleving ten gunste van de standaard arm. [219](#) [228](#) [232](#) Pignon liet in zijn eerste meta-analyse van 2000 [231](#) een hazard ratio (HR) van 1.4 zien voor het larynxcarcinoom, ten nadele van de experimentele arm en een HR van 0.9 voor het hypopharynxcarcinoom ten gunste van de experimentele arm. De 2e meta-analyse van Pignon gebaseerd op dezelfde larynxpreservatie-studies [225](#) [226](#) [234](#) toonde een 5-jaars overleving van 39% voor de experimentele arm en 45% voor de standaardarm (chirurgie en postoperatieve radiotherapie). Dit verschil is niet significant. De behandelarmen verschillen wel significant wat betreft het locoregionaal recidiefpercentage en kans op metastasen op afstand en/of secundaire tumoren ten nadele van de experimentele arm, namelijk 35 versus 20% voor het locoregionale recidiefpercentage; en 38 versus 54% voor het risico op metastasen op afstand. De 5-jaars larynxpreservatie bedroeg 67%.

Inmiddels lijkt larynxpreservatie door middel van inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie een achterhaald concept gezien het feit dat uit de eerdergenoemde meta-analyse ook [231](#) [232](#) blijkt dat concomitante toediening van chemotherapie tijdens radiotherapie (chemoradiatie) een significante verbetering geeft van de overleving van circa 8%, terwijl de toevoeging van inductie chemotherapie (neoadjuvant) of adjuvante chemotherapie aan radiotherapie geen overlevingsvoordeel lijkt op te leveren. Daarnaast toont de studie van Forastiere et al. dat bij resectabele stadium III/IV larynxcarcinomen een significant beter larynxpreservatiepercentage wordt bereikt van respectievelijk 84 en 72% voor concomitante chemoradiatie versus inductie chemotherapie, echter zonder significante verschillen in totale en ziektevrije overleving. [236](#) Daarnaast zijn de resultaten van beide chemotherapie/radiotherapie-armen significant beter dan de behandeling met radiotherapie alleen.

Conclusies:

Orgaansparende therapie

Bij kleine tumoren van de hypopharynxachterwand en sinus piriformis is orgaansparende chirurgie met behoud van larynx- en farynx-functie mogelijk.

Niveau 3: B Spector²⁰⁴
C Glanz²⁰⁰, Steiner^{197 198}, Chevalier²⁰⁵, Laccoureye²⁰⁷

Orgaansparing met behoud van functie (slikken, spreken en ademhaling) is mogelijk d.m.v. een niet-chirurgische behandeling, bestaande uit radiotherapie al dan niet in combinatie met chemotherapie.

Niveau 1: A2 Lefebvre²³⁵, VA-trial²²⁶, Weber²²⁷
B Finizia²¹⁵
C Rademaker²¹³

Orgaansparende behandeling van het hypopharynxcarcinoom door middel van neoadjuvante chemotherapie gevolgd door radiotherapie bij goede respons lijkt niet nadelig voor de overlevingskansen. In studies wordt wel verschil gezien in 5 jaars totale overleving en ziektevrije overleving tussen de orgaansparende experimentele arm en de chirurgische controle arm, maar dit verschil is niet significant.

Niveau 1: A1 Pignon²³¹
A2
Lefebvre²²⁵

Niet-chirurgische orgaansparende behandeling

De niet-chirurgische behandeling van stadium III en IV hoofd-halstumoren (met uitzondering van nasofarynx tumoren), bestaande uit concomitante chemoradiatie geeft een verbetering van de overleving t.o.v. radiotherapie alleen, terwijl dit niet geldt voor (neo)adjuvante chemotherapie.

Niveau 1: A1 Pignon^{231 232}, Browman²²⁰

T1-T2N0

Aanbevelingen:

Behandeling van T1N0 en T2N0 hypofarynxcarcinomen bestaat uit primaire radiotherapie van de primaire tumor en electieve radiotherapie van de hals beiderzijds (level II t/m IV; level VI en retrofaryngeale klieren op indicatie). Dosis voor electieve bestraling van de lymfklierlevels is 46 Gy in fracties van 2 Gy of een equivalent daarvan.

Bij T1-tumoren wordt radiotherapie conventioneel gefractioneerd. Vanaf T2 wordt gekozen voor een geaccelereerd of gehyperfractioneerd fractioneringsschema:

Bijvoorbeeld:

Conform de DAHANCA-studie: 68-70 Gy, 2 Gy per fractie, 6 fracties per week, TBD van 38-40 dagen, of conform de EORTC-trial: 80.5 Gy, 1.15 Gy per fractie, 2 fracties per dag, TBD 47 dagen, of concomitant boost techniek conform de RTOG-trial: 72 Gy, 1.8 Gy per fractie, 1.5 Gy booster dosis als tweede dagfractie gedurende de laatste 12 dagen (TBD=40 dagen).

Zie ook de [Samenvatting](#)

Literatuurbespreking:

Inleiding

De locale controle van kleine tumoren (T1,T2) is voor primaire chirurgie in overeenstemming met de resultaten van primaire radiotherapie.

De keuze tussen primaire chirurgie dan wel primaire radiotherapie wordt bepaald door de mate van orgaan- en/of functiesparing en de behandelingsmodaliteit van de hals.

De voorkeur gaat uit naar één behandelingsmodaliteit voor zowel de primaire tumor als de hals.

Chirurgie

Zie ook (paragraaf [orgaansparende chirurgie](#))

Volgens de aanbevelingen van de United States National Cancer Institute is de standaard behandeling van het hypofarynxcarcinoom een combinatiebehandeling van radicale chirurgie (en bloc resectie primaire tumor en halsklierdissectie) en postoperatieve radiotherapie. Een studie door Hoffman²³⁷ naar de standaardbehandeling voor het hypofarynxcarcinoom toonde aan dat 44% van alle patiënten (alle stadia) een chirurgische behandeling had ondergaan met of zonder aanvullende radiotherapie. Van de verrichte operatieve ingrepen bedroeg 57,5% een totale laryngectomie met totale faryngectomie. In slechts 4% van de gevallen werd een (CO2) laserresectie verricht en in 25,3% een partiële laryngofaryngectomie. De 5-jaars ziektespecifieke overlevingscijfers bedroegen 63% voor stadium I, 58% voor stadium II, 42% voor stadium III en 22% voor stadium IV. Deze resultaten zijn onafhankelijk van de soort chirurgie.

Bij een beperkt farynxachterwandcarcinoom en carcinomen uitgaande van de laterale of mediale wand van de sinus piriformis is een totale laryngectomie met (partiële) faryngectomie veelal niet nodig en kan er orgaansparend worden geopereerd.

Radiotherapie

De oudere literatuur laat matige resultaten zien van primaire radiotherapie bij het hypofarynxcarcinoom. ^{195 196 238} Deze matige resultaten kunnen worden verklaard door een negatieve patiëntselectie en conventionele bestralingschema's van één fractie per dag en 5 fracties per week, in het algemeen minder aandacht voor de totale behandelduur (TBD) en soms zelfs nog met split. De grote retrospectieve series van primaire radiotherapie bij het hypofarynxcarcinoom (zie [bijlage 14](#)) laten goede lokale controle- en overlevingscijfers zien voor T1,T2 en zelfs voor (geselecteerde) T3 tumoren. ^{239 240 241 242} Voor de T2 en T3 tumoren wordt er een significante winst gezien in lokale controle bij hyperfractionering (HF) ten opzichte van conventioneel gefractioneerde radiotherapie (CF). Ook de gerandomiseerde studies (zie [bijlage 14](#)) laten een significant verbeterde lokale controle en deels ook ziektevrije overleving zien voor alternatieve fractioneringsschema's zoals geaccelereerde fractionering (AF) en HF. Gerandomiseerde studies met uitsluitend hypofarynxcarcinoompatiënten ontbreken.

Het aantal patiënten met een hypofarynxcarcinoom in de gerandomiseerde studies varieert tussen de 0 ^{243 244 245} en 13%. ²⁴⁶ In de DAHANCA 7 studie werden 435 patiënten met een farynxcarcinoom geïnccludeerd.²⁴⁷ Het is onduidelijk hoeveel van deze 435 patiënten een hypofarynxcarcinoom hadden. Alle gerandomiseerde studies, waarin de TBD werd verkort zonder aanpassing van de totale bestralingsdosis laten een significante verbetering zien van de lokale controle ten opzichte van conventionele fractionering, zonder een significant betere regionale controle en overleving. ^{243 244 246 247 248} De winst in lokale controle bedraagt 8-19% met een uitschieter van 45% in de studie van Skladowski.²⁴⁸ Het percentage patiënten met een T1- of T2-tumor in deze studies, met uitzondering van de EORTC-studies, varieert tussen de 19% en 68%. Uit de gegevens kan niet worden afgeleid wat de percentages zijn voor patiënten met een hypofarynxcarcinoom. In de EORTC-studies zijn geen patiënten met T1-tumoren geïnccludeerd en is het percentage patiënten met een T2-tumor respectievelijk 33% en 65%. In de EORTC-studie met alleen orofarynxcarcinoompatiënten wordt voor T2-tumoren geen betere lokale controle gezien met HF. ²⁴³ Ook in de studie van Skladowski wordt de grootste winst in lokale controle die bereikt wordt met AF gezien in de hogere tumorstadia (T3 en T4). ²⁴⁸ Daarentegen laten de DAHANCA 6 en 7 trial met 68% T1 en T2 tumoren winst zien voor alle T-stadia. ²⁴⁷ Alleen de studie van Skladowski laat een significante overlevingswinst zien voor AF. In de meta-analyse van Pignon ²³² gebaseerd op individuele patiëntendata van onder meer deze trials wordt voor alle hoofdhalstumoren (plaveiselcelcarcinomen) een significante absolute 5 jaars overlevingswinst van 3% gezien bij toepassing van alternatieve fractioneringsschema's. De meest recente update van deze meta-analyse toegespitst op alternatieve fractionering laat een absolute 5 jaars overlevings winst van 3.4 % zien ²³³ Deze meta-analyse is gebaseerd op 15 trials en 6515 individuele patientendata; 74% betreft stadium III/IV en 44% orofarynxcarcinomen en 34% larynxcarcinomen. De grootste winst zowel m.b.t. overleving als m.b.t. lokale controle wordt gezien voor hyperfractionering (overlevingswinst van 8% en lokale controle winst van 9.4%). Het gaat om HF schema's waarbij de cumulatieve dosis hoger is dan bij conventionele fractionering en de TBD gelijk is aan conventionele fractionering. De minste winst wordt gezien bij geaccelereerde fractioneringsschema's waarbij concessie is gedaan aan de cumulatieve dosis. Geaccelereerde fractionering zonder dosisreductie laten eveneens een aanzienlijke overlevingswinst en winst in lokale controle zien. Met betrekking tot lokale controle is er geen significant verschil tussen HF en AF zonder dosisreductie. De winst in lokale controle bij AF en HF gaat ten koste van een significant toegenomen acute toxiciteit, vooral mucositis. De late toxiciteit neemt niet significant toe, mits het interfractie-interval tenminste 6 uur en bij voorkeur 8 uur bedraagt. ²⁴¹

Electieve behandeling van de N0 hals

De prognose van het hypofarynxcarcinoom wordt, net als bij de andere hoofdhalstumoren, sterk beïnvloed door het N-stadium. Bij een hypofarynxcarcinoom is de kans op lymfkliermetastasen groot, waarbij level II en III het meest frequent zijn aangedaan. In geval van een klinische N0-hals is het risico op pN+ in level IV en V laag, in tegenstelling tot de situatie bij een klinisch positieve hals, waarbij het risico op pN+ in level IV en V meer dan 20% is.^{273 274 275 276} Het percentage occulte lymfkliermetastasen bij een klinische N0-hals, hangt mede af van de uitgebreidheid van de diagnostiek; zie hiervoor het desbetreffende hoofdstuk. De kans op bilaterale lymfkliermetastasen bij een klinische N+-hals is tenminste 50%. Ook bij een klinische N0-hals is de kans op bilaterale pN+ hoog, namelijk 37% voor het pharynxachterwandcarcinoom en 59% voor het sinus piriformiscarcinoom.^{274 275} Een uitzondering hierop vormen de beperkte tumoren van de laterale wand van de sinus piriformis, waarbij de kans op bilaterale lymfkliermetastasen laag is.²⁷⁷ De kans op retrofaryngeale lymfkliermetastasen is met name bij het farynxachterwand- en postcricoïdcarcinoom verhoogd, namelijk 16 tot 21%.^{278 279 280} Bij het sinus piriformiscarcinoom is de kans op retrofaryngeale lymfkliermetastasen lager (maximaal 9%). De kans op pre- en paratracheale lymfkliermetastasen (level VI) ligt boven de 20% voor het sinus piriformis carcinoom (m.n. bij localisatie in de apex). Bij het postcricoïdcarcinoom en bij tumoruitbreiding in de proximale oesofagus loopt het risico op tot 43%.^{273 274 281}

Bij een klinische N0-hals is er bij het hypofarynxcarcinoom een indicatie voor electieve behandeling van de hals beiderzijds (level II t/m IV), door middel van een (selectieve) halsklierdissectie of RT tot een dosis van tenminste 46 Gy. Electieve behandeling van level VI is geïndiceerd bij het sinus piriformiscarcinoom (m.n. bij apexlocalisatie), het postcricoïdcarcinoom en tumoruitbreiding in de oesofagus. Een indicatie voor electieve behandeling van de retrofaryngeale lymfklieren bestaat bij het farynxachterwand en het postcricoïdcarcinoom of uitbreiding van andere sites naar de farynxachterwand. Zowel radiotherapie als chirurgie resulteren in uitstekende (>90%) regionale controle bij de N0-hals.^{282 283 284 285 286 287}

Een halsklierdissectie dient te worden verricht conform de definities van de American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery.^{287 289 290 291}

Voor de definitie van de doelvolumina bij electieve radiotherapie van de hals kan gebruik worden gemaakt van de richtlijnen conform de EORTC/ROG/DAHANCA consensus.^{292 293 294}

Toxiciteit radiotherapie met alternatieve fractionering

Alternatieve fractioneringsschema's als geaccelereerde fractionering en hyperfractionering gaan gepaard met meer acute toxiciteit in de vorm van confluërende mucositis. Zolang de TBD niet te sterk wordt verkort zonder dosisaanpassing en indien het interfractie-interval lang genoeg is (tenminste 6 uur; bij voorkeur 8 uur) wordt er geen significante toename van de late toxiciteit gezien. In de volgende trials werd wel meer late toxiciteit gezien: de EORTC 22791 trial,²⁴³ de CAIR studie^{248 249} en de RTOG-trial.²⁴⁶ Deze toegenomen toxiciteit is echter te verklaren door een te kort interfractie interval van 4 uur in de EORTC trial. In de CAIR studie is de fractie-dosis gedurende de trial verlaagd van 2 Gy naar 1.8 Gy. Hiermee werd de totale weekdosis verlaagd van 14 Gy naar 12.6 Gy en met deze aanpassing werd geen toegenomen late toxiciteit meer gezien. De toegenomen late toxiciteit in de RTOG-studie was tijdelijk en verdween bij langere follow-up (6-24 maanden na RT). Ook de recente update van deze RTOG-studie laat een trend zien van meer late toxiciteit in de arm met geaccelereerde fractionering waarbij gebruik werd gemaakt van de zogenaamde concomitant boosttechniek.²⁹⁵ In de arm met gehyperfractioneerde radiotherapie werd geen toegenomen late toxiciteit gezien.

In studies, waarbij de TBD te sterk werd gereduceerd zonder aanpassing van de totale dosis, werden onacceptabele acute en late toxiciteit gezien en deze studies werden voortijdig gestopt.^{266 296 297} In de CHART-studie²⁹⁸ en de TROG-studie²⁶⁵ werd de TBD sterk gereduceerd (respectievelijk 12 en 24 dagen), maar in deze studies werd ook de totaal dosis aanzienlijk verlaagd tot respectievelijk 54 en 59.4 Gy. In deze twee studies werd geen toename van de late toxiciteit gezien, maar wel een toename van de acute toxiciteit. De locale controle ten opzichte van de standaardarm was echter gelijk. Op basis van de genoemde studies lijkt een TBD van ongeveer vijf weken (33 dagen) het meest optimaal. Binnen deze TBD kan de gebruikelijke totaal dosis van 66-70 Gy worden gegeven zonder een verhoogde kans op late toxiciteit. Er is nog onvoldoende bekend over de optimale TBD bij chemoradiatie, maar deze is waarschijnlijk langer dan vijf weken (35 dagen). Verdere reductie van de TBD kan alleen plaatsvinden indien de totaal dosis en/of fractiedosis wordt aangepast. Een te sterke dosisreductie doet echter het positieve effect van acceleratie op een verbeterde locale controle teniet.²⁹⁹

Conclusies:

Chirurgie

Primaire chirurgie met behoud van larynx en farynx is soms mogelijk bij kleine hypofarynx tumoren (T1 en T2).

Niveau 3: C Laccoureye²⁰³, Chevalier²⁰⁵, Spector²⁰⁴, Zbaren²⁰², Glanz²⁰¹, Steiner¹⁹⁷

Radiotherapie

Primaire conventioneel gefractioneerde radiotherapie voor T1,T2 hypofarynxcarcinomen resulteert in een 2-jaars lokale controle van 89-100% voor T1- en 60-70% voor T2- tumoren.

Niveau 2: B Garden²⁴⁰,
Fein²⁴²
C van Mierlo²³⁹

Hyperfractionering (HF) en geaccelereerde fractioneringsschema's (AF) resulteren in een significant betere lokale controle voor het hypofarynxcarcinoom vanaf in ieder geval T2- en mogelijk ook voor T1- tumoren. Dit gaat gepaard met een toename van vooral de acute toxiciteit.

Niveau 1: A2 Fu²⁴⁶, Skladowski²⁵¹, Overgaard²⁵⁰
B Garden^{240 241}, Fein²⁴²

In het algemeen wordt voor alle plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied een significant betere lokale controle van 6.4% gezien bij toepassing van alternatieve fractioneringsschema's, zoals geaccelereerde fractionering en hyperfractionering. Daarnaast wordt een beperkte doch significante 5-jaars overlevingswinst van 3.4% gezien ten opzichte van conventionele fractionering. Deze winst in lokale controle en overleving geldt alleen voor AF zonder dosisreductie en HF met dosisescalatie.

Niveau 1: A1 Pignon²³², Bourhis²³³
A2 Fu²⁴⁶, Skladowski²⁵¹, Overgaard²⁵⁰,
Horiot²⁴³

N0 hals

De kans op occulte lymfkliermetastasen is bij het hypofarynxcarcinoom tenminste 20%.

Er is altijd een indicatie voor electieve behandeling van de hals beiderzijds (tenminste level II t/m IV). Bij het farynxachterwandcarcinoom en bij het postcricoidcarcinoom is de kans op metastasen in de retrofaryngeale klieren ongeveer 20%. Bij het sinus piriformiscarcinoom (m.n. bij tumorlocalisatie in de apex) en het postcricoidcarcinoom is er een verhoogde kans (20-43%) op occulte metastasen in de pre- en paratracheale lymfklieren (level VI).

Niveau 3: C Gregoire²⁷³, Gross²⁷⁹, Timor²⁸¹, Amatsu²⁷⁸, Johnson²⁷⁷, Buckley²⁷⁴, Byers²⁷⁵

Zowel radiotherapie als chirurgie resulteren in een goede regionale controle (> 90%) bij electieve behandeling van de N0 hals, inclusief de retrofaryngeale klieren.

Niveau 2: B/C Eisbruch²⁸⁵, Suwinski²⁸², Bataini²⁸³, Pillsbury²⁸⁴, Ambrosch²⁸⁵

Overwegingen:

De voorkeur gaat uit naar één behandelingsmodaliteit voor de behandeling van de primaire tumor en de hals.

Het hypofarynxcarcinoom is zeldzaam (6.7% van alle tumoren in het hoofd-hals gebied) en vormt daardoor slechts een klein percentage van de studiepopulatie in gerandomiseerde studies. Er wordt aangenomen dat de respons van het hypofarynxcarcinoom op radiotherapie niet wezenlijk anders is dan van andere plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied. Effecten van alternatieve fractionering (AF en HF) zullen bij het hypofarynxcarcinoom naar verwachting vergelijkbaar zijn met de aangetoonde gunstige effecten bij andere hoofdhalsscarcinomen.

De ervaring met orgaansparende chirurgie is beperkt, vanwege het slechts weinig frequent voorkomen van beperkte hypofarynxcarcinomen, waarvoor deze behandeling geïndiceerd is. die hiervoor in aanmerking komen. Postoperatieve radiotherapie is vaak geïndiceerd, omdat veelal de resectiemarges niet ruim kunnen zijn. Electieve resectie van retrofaryngeale lymfklieren wordt in Nederland niet verricht; electieve radiotherapie van de retrofaryngeale lymfklieren is daarentegen goed mogelijk.

T3T4N0

Aanbevelingen:

Voor T3N0 en T4N0 tumoren gaat de voorkeur uit naar een niet-chirurgische orgaansparende behandeling zoals concomitante chemoradiatie (zie desbetreffende paragraaf). Indien chemoradiatie niet mogelijk is, wordt primaire radiotherapie met een alternatief fractioneringsschema (zie boven) geadviseerd. Indien de kans op behoud van een functionerende larynx en/of farynx klein is na chemoradiatie bestaat de voorkeursbehandeling uit chirurgie gevolgd door postoperatieve (chemo)radiotherapie.

Zie ook de [samenvatting](#).

Literatuurbespreking:

Voor de gevorderde stadia (T3,T4) zijn de resultaten van primaire conventioneel gefractioneerde radiotherapie slechter dan die van primaire chirurgie met postoperatieve radiotherapie, maar ook hiervan zijn de resultaten matig.^{195 249 250 251} Chirurgie voor T3- en T4-tumoren betekent in de meeste gevallen een totale laryngectomie met (partiële) faryngectomie en een (dubbelzijdige) halsklierdissectie. Reconstructie kan primair worden verricht met behulp van een gesteeld of een vrij gevasculariseerd transplantaat. Er bestaat geen overeenstemming over de optimale reconstructie-methode voor defecten in het hoofdhal gebied. Eenduidige indicaties voor een vrij of gesteeld transplantaat ontbreken. Gerandomiseerde studies die de verschillende vrije transplantaaten met elkaar vergelijken ontbreken. Het succespercentage van een vrij gevasculariseerde reconstructie ligt tussen de 90 en 97%.^{252 253 254} Een van de meest betrouwbare vrije transplantaaten is de Free Radial Forearm Flap (FRFF).^{255 256} Het succespercentage van deze reconstructie ligt doorgaans boven de 95%. Reconstructie na resectie van (een deel van) de cervicale oesophagus kan door middel van 'gastric pull up'²⁵⁷ of een gebuise fascio-cutane lap plaatsvinden.²⁵⁸ Als een patiënt al eerder een PEG-catheter heeft gekregen, kan dit problemen geven bij reconstructie door middel van 'gastric pull up'. Het vrij gevasculariseerd jejunum transplantaat wordt in het algemeen weinig gebruikt.^{258 259} De reconstructiemethode hangt af van de grootte van het defect. Naast oncologische aspecten spelen functionele aspecten, zoals decanulatie en slikrevalidatie een grote rol in de keuze van behandeling.²⁶⁰

Radiotherapie

Voor de gevorderde tumorstadia (T3,T4) is conventioneel gefractioneerde radiotherapie alleen onvoldoende. Indien gekozen wordt voor primaire radiotherapie worden betere resultaten verkregen met alternatieve fractioneringsschema's zoals verschillende vormen van geaccelereerde bestraling zonder dosisreductie en bij hyperfractionering met dosisescalatie en gelijkblijvende TBD.^{242 246 247 248 249 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272}. Voor de verder onderbouwing hiervan wordt verwezen naar de paragraaf [behandeling T1T2N0 tumoren](#).

Electieve behandeling van de N0 hals

De prognose van het hypofarynxcarcinoom wordt, net als bij de andere hoofdhalstumoren, sterk beïnvloed door het N-stadium. Bij een hypofarynxcarcinoom is de kans op lymfkliermetastasen groot, waarbij level II en III het meest frequent zijn aangedaan. In geval van een klinische N0-hals is het risico op pN+ in level IV en V laag, in tegenstelling tot de situatie bij een klinisch positieve hals, waarbij het risico op pN+ in level IV en V meer dan 20% is.^{273 274 275 276} Het percentage occulte lymfkliermetastasen bij een klinische N0-hals, hangt mede af van de uitgebreidheid van de diagnostiek; zie hiervoor het desbetreffende hoofdstuk. De kans op bilaterale lymfkliermetastasen bij een klinische N+-hals is tenminste 50%. Ook bij een klinische N0-hals is de kans op bilaterale pN+ hoog, namelijk 37% voor het pharynxachterwandcarcinoom en 59% voor het sinus piriformiscarcinoom.^{274 275} Een uitzondering hierop vormen de beperkte tumoren van de laterale wand van de sinus piriformis, waarbij de kans op bilaterale lymfkliermetastasen laag is.²⁷⁷ De kans op retrofaryngeale lymfkliermetastasen is met name bij het farynxachterwand- en postcricoïdcarcinoom verhoogd, namelijk 16 tot 21%.^{278 279 280} Bij het sinus piriformiscarcinoom is de kans op retrofaryngeale lymfkliermetastasen lager (maximaal 9%). De kans op pre- en paratracheale lymfkliermetastasen (level VI) ligt boven de 20% voor het sinus piriformis carcinoom (m.n. bij localisatie in de apex). Bij het postcricoïdcarcinoom en bij tumoruitbreiding in de proximale oesofagus loopt het risico op tot 43%.^{273 274 281}

Bij een klinische N0-hals is er bij het hypofarynxcarcinoom een indicatie voor electieve behandeling van de

hals beiderzijds (level II t/m IV), door middel van een (selectieve) halsklierdissectie of RT tot een dosis van tenminste 46 Gy. Electieve behandeling van level VI is geïndiceerd bij het sinus piriformiscarcinoom (m.n. bij apexlocalisatie), het postcricoidcarcinoom en tumoruitbreiding in de oesofagus. Een indicatie voor electieve behandeling van de retrofaryngeale lymfklieren bestaat bij het farynxachterwand en het postcricoidcarcinoom of uitbreiding van andere sites naar de farynxachterwand. Zowel radiotherapie als chirurgie resulteren in uitstekende (>90%) regionale controle bij de N0-hals. [282](#) [283](#) [284](#) [285](#) [286](#) [287](#)

Een halsklierdissectie dient te worden verricht conform de definities van de American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. [287](#) [289](#) [290](#) [291](#)

Voor de definitie van de doelvolumina bij electieve radiotherapie van de hals kan gebruik worden gemaakt van de richtlijnen conform de EORTC/RTOG/DAHANCA consensus. [292](#) [293](#) [294](#)

Toxiciteit radiotherapie met alternatieve fractionering

Alternatieve fractioneringsschema's als geaccelereerde fractionering en hyperfractionering gaan gepaard met meer acute toxiciteit in de vorm van confluërende mucositis. Zolang de TBD niet te sterk wordt verkort zonder dosisaanpassing en indien het interfractie-interval lang genoeg is (tenminste 6 uur; bij voorkeur 8 uur) wordt er geen significante toename van de late toxiciteit gezien. In de volgende trials werd wel meer late toxiciteit gezien: de EORTC 22791 trial, [243](#) de CAIR studie [248](#) [249](#) en de RTOG-trial. [246](#) Deze toegenomen toxiciteit is echter te verklaren door een te kort interfractie interval van 4 uur in de EORTC trial. In de CAIR studie is de fractie-dosis gedurende de trial verlaagd van 2 Gy naar 1.8 Gy. Hiermee werd de totale weekdosis verlaagd van 14 Gy naar 12.6 Gy en met deze aanpassing werd geen toegenomen late toxiciteit meer gezien. De toegenomen late toxiciteit in de RTOG-studie was tijdelijk en verdween bij langere follow-up (6-24 maanden na RT). Ook de recente update van deze RTOG-studie laat een trend zien van meer late toxiciteit in de arm met geaccelereerde fractionering waarbij gebruik werd gemaakt van de zogenaamde concomitant boosttechniek. [295](#) In de arm met gehyperfractioneerde radiotherapie werd geen toegenomen late toxiciteit gezien.

In studies, waarbij de TBD te sterk werd gereduceerd zonder aanpassing van de totale dosis, werden onacceptabele acute en late toxiciteit gezien en deze studies werden voortijdig gestopt. [266](#) [296](#) [297](#) In de CHART-studie [298](#) en de TROG-studie [265](#) werd de TBD sterk gereduceerd (respectievelijk 12 en 24 dagen), maar in deze studies werd ook de totaal dosis aanzienlijk verlaagd tot respectievelijk 54 en 59.4 Gy. In deze twee studies werd geen toename van de late toxiciteit gezien, maar wel een toename van de acute toxiciteit. De lokale controle ten opzichte van de standaardarm was echter gelijk. Op basis van de genoemde studies lijkt een TBD van ongeveer vijf weken (33 dagen) het meest optimaal. Binnen deze TBD kan de gebruikelijke totaal dosis van 66-70 Gy worden gegeven zonder een verhoogde kans op late toxiciteit. Er is nog onvoldoende bekend over de optimale TBD bij chemoradiatie, maar deze is waarschijnlijk langer dan vijf weken (35 dagen). Verdere reductie van de TBD kan alleen plaatsvinden indien de totaal dosis en/of fractiedosis wordt aangepast. Een te sterke dosisreductie doet echter het positieve effect van acceleratie op een verbeterde lokale controle teniet. [299](#)

Conclusies:

Cirurgie

Bij meer gevorderde tumorstadia (T3,T4) is orgaansparende chirurgie zelden mogelijk en betekent chirurgie een totale laryngectomie met partiële of totale faryngectomie met reconstructie van de neofarynx.

Niveau 4: D

Radiotherapie

Resultaten van primaire conventioneel gefractioneerde radiotherapie bij meer gevorderde tumorstadia (T3,T4) bij hypofarynxcarcinoom zijn matig tot slecht, met een 2-jaars lokale controle van maximaal 64% voor T3- en 17% voor T4-tumoren.

Niveau 3: B Fein^{[242](#)}

C Slotman^{[249](#)}, Tombolini^{[250](#)}, Goldballe^{[238](#)}

In het algemeen wordt voor alle plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied een significant betere lokale controle van 6.4% gezien bij toepassing van alternatieve fractioneringsschema's, zoals geaccelereerde fractionering en hyperfractionering. Daarnaast wordt een beperkte doch significante 5-jaars overlevingswinst van 3.4% gezien ten opzichte van conventionele fractionering. Deze winst in lokale controle en overleving geldt alleen voor AF zonder dosisreductie en HF met dosisescalatie.

Niveau 1: A1 Pignon²³², Bourhis²³³
A2 Fu²⁴⁶, Skladowski²⁵¹, Overgaard²⁵⁰,
Horiot²⁴³

N0 hals

De kans op occulte lymfkliermetastasen is bij het hypofarynxcarcinoom tenminste 20%.

Er is altijd een indicatie voor electieve behandeling van de hals beiderzijds (tenminste level II t/m IV). Bij het farynxachterwandcarcinoom en bij het postcricoidcarcinoom is de kans op metastasen in de retrofaryngeale klieren ongeveer 20%. Bij het sinus piriformiscarcinoom (m.n. bij tumorlocalisatie in de apex) en het postcricoidcarcinoom is er een verhoogde kans (20-43%) op occulte metastasen in de pre- en paratracheale lymfklieren (level VI).

Niveau 3: C Gregoire²⁷³, Gross²⁷⁹, Timor²⁸¹, Amatsu²⁷⁸, Johnson²⁷⁷, Buckley²⁷⁴,
Byers²⁷⁵

Zowel radiotherapie als chirurgie resulteren in een goede regionale controle (> 90%) bij electieve behandeling van de N0 hals, inclusief de retropharyngeale klieren.

Niveau 2: B/C Eisbruch²⁸⁵, Suwinski²⁸², Bataini²⁸³, Pillsbury²⁸⁴, Ambrosch²⁸⁵

Overwegingen:

De voorkeur gaat uit naar één behandelingsmodaliteit voor de behandeling van de primaire tumor en de hals.

Het hypofarynxcarcinoom is zeldzaam (6.7% van alle tumoren in het hoofd-hals gebied) en vormt daardoor slechts een klein percentage van de studiepopulatie in gerandomiseerde studies. Er wordt aangenomen dat de respons van het hypofarynxcarcinoom op radiotherapie niet wezenlijk anders is dan van andere plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied. Effecten van alternatieve fractionering (AF en HF) zullen bij het hypofarynxcarcinoom naar verwachting vergelijkbaar zijn met de aangetoonde gunstige effecten bij andere hoofdhalscarinomen.

De ervaring met orgaansparende chirurgie is beperkt, vanwege het slechts weinig frequent voorkomen van beperkte hypofarynxcarcinomen, waarvoor deze behandeling geïndiceerd is. die hiervoor in aanmerking komen. Postoperatieve radiotherapie is vaak geïndiceerd, omdat veelal de resectiemarges niet ruim kunnen zijn. Electieve resectie van retrofaryngeale lymfklieren wordt in Nederland niet verricht; electieve radiotherapie van de retrofaryngeale lymfklieren is daarentegen goed mogelijk.

T1-4N+

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

T1-4N1 en N2b en N2c kleiner dan 3 cm

Literatuurbespreking:

Bij beperkte lymfkliermetastasering, N1 en beperkte N2b, N2c (beperkt aantal lymfklieren allen kleiner dan 3 cm en geen lymfklierpakket) zijn de resultaten van radiotherapie en chirurgie goed en gelijkwaardig. De keuze van behandeling wordt bepaald door de behandelingsmodaliteit van de primaire tumor.

T1-T2N2a, N2b, N2c uitgebreid, groter dan 3cm en N3

Aanbevelingen:

In geval van een kleine primaire hypofarynx tumor (T1 of T2) en een N2a of N3-hals gaat de voorkeur uit naar primaire radiotherapie van de tumor, voorafgegaan door een halsklierdissectie.

Met betrekking tot postoperatieve (chemo)radiotherapie van de N0 en N+ hals wordt verwezen naar de desbetreffende paragraaf over postoperatieve radiotherapie.

Het stadium T1T2N2b-2c hypofarynxcarcinoom kan behandeld worden met primaire radiotherapie en een halsklierdissectie bij restklieren. Voor T1 tumoren wordt conventioneel gefractioneerde radiotherapie en voor T2 alternatief gefractioneerde radiotherapie geadviseerd. In geval van een zeer uitgebreide N2b of N2c hals en vooral bij lymfklierpakketten gaat het net als bij een N2a/N3 hals de voorkeur uit naar primaire radiotherapie van de tumor voorafgegaan door een halsklierdissectie.

Zie ook de [samenvatting](#).

Literatuurbespreking:

De prognose van patiënten met een kleine primaire tumor en uitgebreide en/of grote lymfkliermetastasen wordt bepaald door het N-stadium. De keuze van behandeling wordt daarom sterk bepaald door het N-stadium. Het N-stadium is niet alleen bepalend voor de kans op regionale controle maar ook voor de kans op metastasen op afstand.

Verschillende behandelingsopties zijn mogelijk:

- Halsklierdissectie gevolgd door (chemo)radiotherapie van de primaire tumor en de hals op indicatie.
- Primaire (chemo)radiotherapie gevolgd door geplande halsklierdissectie, ongeacht respons.
- Primaire (chemo)radiotherapie en halsklierdissectie alleen bij onvoldoende respons.

De regionale controle van lymfklieren kleiner dan 3 cm met conventioneel gefractioneerde radiotherapie ligt tussen de 75 en 90%. [300](#) [301](#) [302](#) [303](#) [304](#) De kans op regionale controle neemt af met toename van de grootte van de lymfklieren. [305](#) [306](#) [307](#)

Deze slechtere regionale controle met alleen conventioneel gefractioneerde radiotherapie is reden waarom bij een N2- en N3-stadium een combinatiebehandeling bestaande uit een halsklierdissectie en radiotherapie wordt geadviseerd. De volgorde van behandeling, halsklierdissectie gevolgd door radiotherapie of primaire radiotherapie gevolgd door halsklierdissectie staat ter discussie. Wellicht moet dit advies van een geplande halsklierdissectie worden bijgesteld gezien de betere resultaten van chemoradiotherapie. [308](#) [309](#) [310](#)

Chemoradiotherapie resulteert in goede regionale controle ook bij vergevorderde N-stadia. De resultaten van chemoradiotherapie zijn beter dan de resultaten van alternatieve fractionering. Maar ook voor chemoradiotherapie geldt dat de kans op regionale controle afneemt bij toename van het N-stadium. Hanna et al. [311](#) rapporteren een compleet remissie percentage van de hals (alle stadia) na chemoradiotherapie van 69%; voor N1 wordt een compleet remissie percentage van 93% bereikt, voor N2 62% en voor N3 47%. De combinatie van chemoradiotherapie en zonodig een halsklierdissectie resulteert in een 3-jaars regionale controle van 92%. Ook anderen laten na chemoradiotherapie een histologisch bevestigde complete respons van de N3 hals zien van rond de 50%. [223](#) [312](#) [313](#) [314](#) [315](#) In de literatuur is geen consensus met betrekking tot het beleid bij een klinisch complete remissie van een oorspronkelijk N2-N3 hals na (chemo)radiotherapie. [316](#) [317](#) [318](#) [319](#) Hierover bestaan geen gerandomiseerde studies. In de meeste gerandomiseerde chemoradiotherapie-studies is de regionale respons niet volledig uitgesplitst naar N-stadium.

Postoperatieve radiotherapie na halsklierdissectie verbetert aanzienlijk de regionale controle ook na een irradicale resectie. [285](#) [320](#) [321](#) [322](#) [323](#) [324](#) Richards beschrijft een serie van 39 patiënten, waarbij 43 halsklierdissecties zijn verricht i.v.m. een N2- of N3-hals voorafgaand aan radiotherapie. [321](#) De regionale controle van de N2-hals na halsklierdissectie gevolgd door postoperatieve radiotherapie met een minimale dosis van 55 Gy bedroeg 91%. Smeele beschrijft 37 patiënten met een gevorderd N-stadium (gemiddelde lymfkliermetastase met een grootte van 5.7 cm), waar een halsklierdissectie voorafging aan radiotherapie. [322](#) De radiotherapie-dosis bedroeg 55 tot 62.5 Gy. Voor patiënten met een kleine primaire tumor (T1,T2) bedroeg de 2-jaars locale controle 76%, in geval van een gevorderd T-stadium was dit slechts 47%. Het risico op metastasen op afstand werd bepaald door het N-stadium (3 of meer lymfkliermetastasen), de resectie-marges en delay tussen diagnose en halsklierdissectie. In geval van positieve resectiemarges is de 2-jaars regionale controle 75% bij postoperatieve radiotherapie met een totaal dosis van tenminste 62.5 Gy. [325](#) De ziektevrije overleving van deze patiëntengroep is relatief slecht (25% 2-jaars ziektevrije overleving). Verschuur beschrijft een groep van 15 patiënten met een kleine primaire tumor en een gevorderd N-stadium, waarbij ook de halsklierdissectie voorafging aan radiotherapie van primaire tumor en hals. [326](#) Het betrof 15 patiënten uit een totale populatie van 619 hoofd-hals patiënten in een periode van acht jaar. Allal beschrijft een serie van 41 oro- en hypofarynxpatiënten met een T1-T3-tumor en een N2-N3-hals. [323](#) De resultaten van halsklierdissectie en postoperatieve radiotherapie worden vergeleken

met primaire geaccelereerde bestraling met of zonder chemotherapie. Er wordt geen significant verschil gevonden voor locoregionale controle en overleving tussen de verschillende behandelgroepen. In de chirurgie-groep kwamen twee patiënten voor met een ernstig larynxoedeem. In de chemoradiatie-studies zijn slechts weinig patiënten geïnccludeerd met een T1- of T2-tumor en een gevorderd N-stadium. Subgroep-analyses zijn niet verricht, zodat niet is na te gaan of chemoradiatie winst geeft in locoregionale controle ten opzichte van radiotherapie alleen, al dan niet in combinatie met een halsklierdissectie. Garden laat zien dat voor T1-T2N+ patiënten de locoregionale controle afhankelijk is van het T-stadium.³²⁶ Radiotherapie alleen al dan niet in combinatie met een halsklierdissectie resulteert in een goede locoregionale controle; chemotherapie lijkt niet nodig voor deze groep T1,T2N+ patiënten. Het N-stadium is bepalend voor het risico op metastasen op afstand. Het grootste probleem is het selecteren van patiënten bij wie na (chemo)radiatie een halsklierdissectie nodig is. Klinische evaluatie door middel van palpatie en radiologisch onderzoek (CT-scan) van de hals schiet tekort. Een klinisch complete respons is niet voorspellend voor het al dan niet aanwezig zijn van vitaal tumorweefsel c.q. pN-stadium na resectie.^{315 328 329} Ook het tijdsinterval tussen klinische evaluatie en chirurgie is bepalend voor het al of niet vinden van vitaal tumorweefsel bij histopathologisch onderzoek. Zolang niet betrouwbaar voorspeld kan worden of er nog vitaal tumorweefsel aanwezig is, wordt geadviseerd om bij een palpabele lymfklierrest of bij restafwijkingen op CT-scan een halsklierdissectie te verrichten. Het advies om ook een geplande halsklierdissectie te verrichten bij een klinisch en radiologisch complete remissie na behandeling voor een initiële N2N3-hals is wat minder dwingend. In geval van cN3 is de kans op persisterend vitaal tumorweefsel na (chemo) radiatie relatief groot (20 tot 50%) en lijkt een halsklierdissectie voor of na radiotherapie altijd geïndiceerd.^{306 307 315 328} Sommige studies laten zien de regionale controle bij een N3-hals verbetert als radiotherapie wordt gevolgd door een halsklierdissectie.^{307 315 329 330 331} Wellicht kan in de toekomst de PET-scan uitkomst bieden om te bepalen wie wel en wie niet in aanmerking komt voor een halsklierdissectie na (chemo)radiatie.^{332 333} De morbiditeit van een halsklierdissectie na radiotherapie en vooral na chemoradiatie is groter dan de morbiditeit van een halsklierdissectie voorafgaande aan radiotherapie.^{313 315 328 334 335} Hinerman et al. rapporteert 7% ernstige complicaties van een geplande halsklierdissectie na chemoradiatie.³³⁵ Grabenbauer et al. laat een trend zien van meer graad 3 en 4 late toxiciteit bij geplande halsklierdissecties na chemoradiatie.³¹⁵ De morbiditeit kan beperkt worden door te kiezen voor een selectieve halsklierdissectie.^{336 337 338}

Conclusies:

De kans op locoregionale controle met een niet-chirurgische behandeling (radiotherapie of chemoradiatie) bij hypofarynxcarcinoom neemt af bij toename van het N-stadium.

Niveau 3: C Mendenhall³⁰⁰, Taylor³⁰³, Hanna³¹¹

De locoregionale controle bij hypofarynxcarcinoom verbetert met chemoradiatie ten opzichte van conventionele radiotherapie alleen. Waarschijnlijk is er ook verbetering van de regionale controle door chemoradiatie, maar dit is in de meeste gerandomiseerde trials niet apart geanalyseerd.

Niveau 1: A1 Pignon²³²

Bij een N3-hals van een hypofarynxcarcinoom is de kans op een histologisch complete remissie na chemoradiatie ongeveer 50%.

Niveau 3: C Hanna³¹¹, Ahmed³¹², Robbins³¹³, Grabenbauer³¹⁵, Adelstein³¹⁴

Er zijn te weinig aanwijzingen dat de regionale controle bij hypofarynxcarcinoom significant verbetert door toepassing van alternatief gefractioneerde radiotherapie ten opzichte van conventionele fractionering.

Niveau 1: A2 Overgaard²⁴⁷, Fu²⁴⁶, Horiot²⁴⁵

Postoperatieve radiotherapie bij hypofarynxcarcinoom verbetert de regionale controle ook bij zeer gevorderde halsstadia.

Niveau 2: B Lundahl³²⁰, Allal³²³
C Smeele^{322 325}, Verschuur³²⁶, Byers³²⁴, Richards³²¹, Ambrosch²⁸⁵

Indien er een indicatie is voor een geplande halsklierdissectie bij een klinisch complete remissie na

(chemo) radiatie van een initieel N2/N3 hals dan volstaat veelal een selectieve halsklierdissectie. Ook in geval van restlymfklieren is veelal een selectieve halsklierdissectie afdoende.

Niveau 3:
B
Robbins³³⁸
C
Stenson³³⁶

T3T4N1-N3 en irresectabele tumoren

Aanbevelingen:

Bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom met irresectabele tumoren en/of irresectabele lymfklieren, 18-60 jaar en een Karnofsky score van tenminste 80% of WHO 0-1, is behandeling met chemoradiatie de eerste keus. Tussen de 60 en 70 jaar is bij een goede Karnofsky-score chemoradiatie te overwegen.

T3T4N+ hypofarynxcarcinoom: bij gelijkblijvende kans op curatie en goede kans op behoud van een functionele larynx en/of farynx gaat de voorkeur uit naar een niet-chirurgische orgaansparende behandeling. Voor T3, T4 tumoren bij patiënten jonger dan 60 jaar en een Karnofsky score van tenminste 80% of WHO 0-1 betekent dit chemoradiatie. Tussen de 60 en 70 jaar is chemoradiatie te overwegen. De chemoradiatie dient gelijktijdig met radiotherapie te worden gegeven, bijvoorbeeld: cisplatinum 100 mg/ m² in week 1,4 en 7 bij conventioneel gefractioneerde radiotherapie, bij voorkeur 70 Gy in 35 fracties, 5 fracties per week in 47 dagen.

Een alternatief voor chemoradiatie is alternatieve fractionering, bijvoorbeeld conform de DAHANCA trial: 68-70 Gy, 2 Gy per fractie, 6 fracties per week, TBD 40 dagen; of conform de EORTC trial: 80.5 Gy, 1.15 Gy per fractie, 2 fracties per dag, TBD 47 dagen of concomitant boost techniek conform de RTOG-trial: 72 Gy, 1.8 Gy per fractie, 1.5 Gy boosterdosage als 2e dagfractie gedurende laatste 12 dagen. Voor HF geldt een interfractie-interval van tenminste 6 uur, bij voorkeur 8 uur.

Bij persisterende lymfklieren zonder neiging tot regressie of progressie van lymfklieren 6 tot 8 weken na (chemo)radiatie dient een (selectieve) halsklierdissectie te worden verricht op mits een complete remissie van de primaire tumor is bereikt.

Een geplande halsklierdissectie bij klinisch en radiologisch complete remissie van de hals en complete remissie van de primaire tumor na (chemo)radiatie dient sterk te worden overwogen bij een initiële N3-stadium. Indien een halsklierdissectie wordt verricht, gaat de voorkeur uit naar een selectieve halsklierdissectie.

Bij T4-tumoren met uitgebreide kraakbeenaantasting en/of uitgebreide weke delen infiltratie is de voorkeur een totale laryngectomie met (partiële) faryngectomie met ipsilaterale halsklierdissectie van de N+ hals gevolgd door postoperatieve (chemo)radiotherapie (zie paragraaf [postoperatieve radiotherapie](#)).

Zie ook de [samenvatting](#).

Literatuurbespreking:

Chirurgie

Chirurgie van T3 en T4 tumoren betekent veelal een totale laryngectomie en (partiële) faryngectomie met reconstructie. ^{339 340 341} Behandeling van de hals bestaat uit een (gemodificeerde) radicale halsklierdissectie (level II t/m V en zonodig level IB bij tumoruitbreiding in de orofarynx) van de N+ hals en een selectieve halsklierdissectie (levels II t/m V) van de N0 hals. Bij een postcricoïdcarcinoom en een sinus piriformis carcinoom gelocaliseerd in de apex worden level VI lymfklieren meegereseceerd.

De resultaten van alleen chirurgie bij een gevorderd hypofarynxcarcinoom zijn matig. Postoperatieve radiotherapie verbetert de locoregionale controle. ^{342 343} Er zijn nu ook harde aanwijzingen dat in geval van bepaalde risicofactoren, zoals extranodale groei en microscopische irradicaliteit (resectiemarge kleiner dan 1 mm), postoperatieve chemoradiatie de locoregionale controle verder verbetert (zie paragraaf [postoperatieve \(chemo\) radiotherapie](#)).

Irresectabele tumoren

Een tumor en/of N+ hals zijn absoluut irresectabel als er geen macroscopisch vrij sneevlak kan worden verkregen met behoud van vitale structuren.

Een tumor en/of N+ hals zijn functioneel irresectabel als er weliswaar macroscopische vrije sneevlakken zijn te verkrijgen met behoud van vitale structuren, maar het functieverlies als onacceptabel wordt beschouwd.

De curatiekansen met conventioneel gefractioneerde radiotherapie van irresectabele tumoren is slecht met een gemiddelde vijfjaarsoverleving van 25%. Met alternatieve fractionering, zoals geaccelereerde fractionering en vooral met (concomitante) chemoradiatie bestaat er een redelijke kans op locoregionale controle en daarnaast ook een kans op langdurige overleving.

Radiotherapie

Primaire conventioneel gefractioneerde radiotherapie resulteert in teleurstellende resultaten bij de gevorderde tumorstadia met een 5-jaars overleving van gemiddeld 25%. Het grootste probleem is het locoregionale recidief percentage. Verbetering van de locale controle door middel van alternatief gefractioneerde radiotherapie leidt slechts tot een geringe verbetering van de overleving (absolute 5-jaars overlevingswinst van 3.4% t.o.v. conventionele fractionering). Ter verbetering van vooral de locoregionale controle en de overleving is de laatste 10 tot 15 jaar radiotherapie op verschillende manieren gecombineerd met chemotherapie. Uit diverse meta-analyses blijkt dat gelijktijdige toediening van chemotherapie (concomitant) en optimaal gedoseerde radiotherapie de grootste winst laat zien in locoregionale controle en overleving. Neoadjuvante chemotherapie en adjuvante chemotherapie geven slechts marginale winst. Het risico op metastasen op afstand wordt door chemoradiatie helaas nauwelijks beïnvloed en is naast het locoregionale recidief een belangrijke doodsoorzaak. Ook sterfte aan intercurrente ziekte en secundaire tumoren blijft een probleem.

Orgaanpreservatie door middel van neoadjuvante chemotherapie en concomitante chemoradiatie

Er zijn vier gerandomiseerde studies verricht (VALSG, GETTEC, EORTC, RTOG) met als primaire doel orgaanparing (larynx) bij patiënten met een larynx- of hypofarynxcarcinoom. [225](#) [226](#) [227](#)[234](#) In drie van de vier studies werd inductie chemotherapie gevolgd door radiotherapie bij tenminste een partiële respons op chemotherapie vergeleken met de standaard behandeling chirurgie en postoperatieve radiotherapie. Een meta-analyse van deze drie studies door Pignon laat een niet significante trend zien (HR 1.4) van een slechtere overleving voor de experimentele arm; alleen voor de hypofarynxcarcinoompatiënten wordt een niet significante betere overleving gezien (HR 0.9) voor de experimentele chemo-radiotherapie arm. [222](#) Inmiddels is ondermeer uit de meta-analyses van Pignon gebleken dat concomitante chemoradiatie effectiever is dan neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door radiotherapie. [231](#) [232](#) Forastiere laat een significant betere 2-jaars orgaanpreservatie zien bij patiënten met een larynxcarcinoom voor concomitante chemoradiatie van 88% ten opzichte van 70% voor inductie chemotherapie, zonder significante verschillen in overleving. [236](#)

Concomitante Chemoradiatie

Een meta-analyse en verschillende systematische reviews hebben aangetoond dat het geven van concomitante chemotherapie met radiotherapie (= chemoradiatie) in vergelijking met alleen radiotherapie bij stadium III, IV plaveiselcelcarcinomen en bij irresectabele plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied effectiever is met betrekking tot locoregionale controle en veelal ook met overleving. [220](#) [231](#) [232](#) De belangrijkste meta-analyse van Pignon, die gebaseerd is op 11.000 individuele patiëntendata uit 63 trials verricht tussen 1965 en 1993 laat een absolute 5-jaars overlevingswinst van 8% zien voor concomitante chemoradiatie versus radiotherapie alleen. [231](#) De resultaten van concomitante chemoradiatie zijn gebaseerd op 26 trials en ruim 3700 patiëntendata. Neoadjuvante chemotherapie (31 trials) en adjuvante chemotherapie (8 trials) laten geen significante overlevingswinst zien, behalve neoadjuvante chemotherapie bestaande uit cisplatinum en 5-FU. De recente update van deze meta-analyse includeert ook de meer recente studies van 1994 tot 2000. [232](#) De meta-analyse is nu gebaseerd op 87 trials en ruim 16.000 patiënten. Vijftig trials betreffen concomitante chemoradiatie. De absolute 5-jaars overlevingswinst van concomitante chemo-radiatie ten opzichte van radiotherapie alleen blijft 8%. De effectiviteit van chemoradiatie neemt af met de leeftijd; boven de 70 jaar wordt geen significante winst meer gezien van chemoradiatie ten opzichte van alleen radiotherapie en tussen de 60 en de 70 jaar is de winst van chemoradiatie gering. De sinds 1997 verschenen fase III gerandomiseerde studies met betrekking tot concomitante chemoradiatie versus radiotherapie alleen laten meestal een grotere winst in overleving zien dan de oudere trials. [236](#) [344](#) [345](#) [346](#) [347](#) [348](#) [349](#) [350](#) [351](#) [352](#) Deze fase III studies verschillen onderling sterk met betrekking tot de patiëntselectie, de soort en dosis chemotherapie en gebruikte fractioneringsschema's. Over het algemeen zijn patiënten met een stadium III of IV geïnccludeerd, vaak met irresectabele ziekte,

soms met resectabele ziekte met als doel orgaan-preservatie. Niet alle trials includeren T1T2N1 (stadium III) tumoren; sommige trials beperken zich tot T3 en T4 tumoren.

Er zijn geen studies over concomitante chemoradiatie met alleen hypofarynxcarcinoompatiënten. In de meeste studies hebben 15-25% van de patiënten een hypofarynxcarcinoom. In de studies van Forastiere [236](#) en Calais/Denis [349](#) [352](#) zijn helemaal geen hypofarynxcarcinoompatiënten opgenomen. In de studies van Budach [345](#) en Staar [344](#) zijn zowel absoluut als procentueel de meeste hypofarynxcarcinoompatiënten geïnccludeerd: respectievelijk 124 (32%) en 62 (28%). De studie van Staar is een negatieve studie: er wordt geen significante verbetering van locoregionale controle of overleving gezien voor de chemoradiatie-arm. Mogelijk wordt er wel enige winst gezien van chemoradiatie voor de orofarynxcarcinoompatiënten, maar dit berust op een subgroepanalyse waarvoor de trial underpowered is.

Chemotherapie

Het meest gebruikte chemotherapeutikum is cisplatinum (CDDP). Het meest gebruikte schema is CDDP 100 mg/m² op dag 1, 22 en 43 tijdens conventioneel gefractioneerde radiotherapie (70 Gy, 35 fracties, 5 fracties per week, TBD 47 dagen). Ongeveer eenderde van de patiënten kan door de toxiciteit slechts 2 maal CDDP krijgen. In een aantal studies blijkt dat een totale dosis van 200 mg/m² voldoende is voor het verkrijgen van effect. Er zijn geen fase III studies waarin verschillende soorten chemotherapie met elkaar vergeleken worden. Wel zijn er in de bestaande fase III trials variaties binnen de chemoradiatie-arm. In de studie van Jeremic uit 1997 bestaat de chemoradiatie-arm uit lage dosis cisplatinum of lage dosis carboplatin; er wordt geen significant verschil gezien in locoregionale controle, maar daarvoor zijn de patiëntenaantallen te klein (totaal n=159). [346](#) Ook in de kleine fase III studie (n=124) van Fountzilas bestaat de chemoradiatie-arm uit 3- wekelijks cisplatinum of 3x wekelijks carboplatin [354](#). De 3-jaars overleving voor de cisplatinum arm was 52% en voor de carboplatin arm 42%, maar dit verschil is niet significant. De meta-analyse van Pignon laat zien dat platinumbevattende (zowel cisplatinum als carboplatin) chemotherapie significant beter is dan niet-platinum bevattende chemotherapie. Pignon doet geen uitspraak over superioriteit van cisplatinum ten opzichte van carboplatin. De systematische review van Browman [220](#) met subgroepanalyse voor stadium III/IV hoofdhalstumoren laat voor platinumbevattende chemotherapie een overlevingswinst van 12.1% zien, voor mitomycine C een winst van 14%, voor 5FU 10.2% en voor bleomycine slechts 5%. [355](#) Er zijn nog geen fase III trials met taxanen gepubliceerd. Op het moment zijn er verschillende fase-2 trials en pilot studies met paclitaxel, waarmee goede resultaten worden verkregen. [356](#) [357](#) [358](#)

Er is één gerandomiseerde fase II RTOG trial, waarin 3 verschillende chemoregimes worden vergeleken; helaas is er geen arm met 3-wekelijks CDDP 100mg/m², maar wel een arm met lage dosis cisplatinum. [358](#) In deze studie van Garden zijn de resultaten van de drie verschillende combinatie-chemotherapie-armen vergeleken met historische controles van andere RTOG chemoradiatie trials. Combinatie chemotherapie lijkt beter te zijn dan monotherapie; met alle bezwaren van historische controles. Een en ander wordt dan ook niet bevestigd in de recente update van de meta-analyse van Pignon, waar geen verschil wordt gezien tussen monotherapie en combinatie chemotherapie.

Radiotherapie

In de helft van de studies werd conventionele gefractioneerde radiotherapie gegeven, in een deel hyperfractionering of geaccelereerde radiotherapie. Welke soort radiotherapie ook gegeven wordt, de chemoradiatie-arm is effectiever dan of even effectief als de radiotherapie arm. In de huidige studies waar gebruik gemaakt wordt van alternatieve fractionering is in de chemoradiatie-arm of de radiotherapie-dosis aangepast en/of de chemotherapie-dosering. [344](#) [345](#) [347](#) [348](#) [353](#) [359](#) Brizel [346](#) en Wendt [348](#) maken gebruik van een split en Brizel verlaagt ook de totale radiotherapiedosis; ook Budach [344](#) en Dobrowsky [359](#) verlagen de totale radiotherapiedosis. Huguenin [353](#) en Staar [344](#) passen vooral de chemotherapie dosering en frequentie aan. Ondanks deze aanpassingen is in alle studies, behalve in de studie van Staar, chemoradiatie effectiever in termen van locoregionale controle dan optimaal geaccelereerde fractionering (AF) of hyperfractionering. Omdat in de meeste studies met alternatieve fractionering, vanwege de toxiciteit, de radiotherapiedosis en/of fractionering of de chemotherapiedosering zijn aangepast, kan uit deze studies niet geconcludeerd worden dat chemoradiatie met alternatieve fractionering beter is dan chemoradiatie met optimale chemotherapie en conventionele fractionering. De systematische review van Browman betreffende concomitante chemoradiatie bij stadium III/IV plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied met subgroep-analyse laat de grootste winst van chemoradiatie ten opzichte van radiotherapie zien (16%) indien in beide armen een niet conventioneel fractioneringsschema wordt gebruikt. Maar een niet conventioneel fractioneringsschema is hier niet synoniem voor een optimale fractionering. Een fase III trial waarbij gerandomiseerd wordt tussen concomitant chemoradiatie met een conventioneel fractioneringsschema en een chemoradiatie-arm met geaccelereerde fractionering is nog niet uitgevoerd. De RTOG is van plan zo'n fase III trial op te zetten. [360](#) De experimentele arm is conform

RTOG 99-14 trial. De fase II RTOG 99-14 trial maakt gebruik van geaccelereerde fractionering d.m.v. concomitant boost techniek (TBD van 40 dagen) in combinatie met 2 in plaats van 3 kuren van 100mg/m² cisplatinum in week 1 en week 4 of 5. ³⁶¹De late toxiciteit in deze trial bedroeg 46.8%; 32.8% was na 1 jaar en 13.5% na 3 jaar nog afhankelijk van sondevoeding. Of dit een significante toename van late toxiciteit is zal uit de fase III trial moeten blijken. In het algemeen leidt een te sterke verkorting van de TBD, zonder dosisreductie van radiotherapie en zeker in combinatie met volledig gedoseerde chemotherapie tot onacceptabele toxiciteit. De GORTEC studie van Bourhis is vanwege toxiciteit gestaakt; in deze studie werd gerandomiseerd tussen sterk geaccelereerde bestraling (62-64Gy in 22-23 dagen) en geaccelereerde bestraling (62-64Gy in 33 dagen) in combinatie met chemotherapie (cisplatinum dag 1,16 en 32, waarvan 2 maal in combinatie met 5 FU). ^{362 363}Ook de al eerder genoemde trial van Staar liet significant meer late toxiciteit in de chemoradiatie arm zien.

Aanvullende of geplande halsklierdissectie (zie bijlage 24)

Wat betreft het beleid van een aanvullende halsklierdissectie na chemoradiatie wordt ook verwezen naar de [paragraaf](#) behandeling van T1T2N2a-N3 hypofarynxcarcinoom.

Er is geen consensus over het te volgen beleid met betrekking tot behandeling van de hals bij een klinisch complete remissie na (chemo)radiatie. ^{309 318 330 331 364 365 366 367} In de chemoradiatie-studies wordt in sommige trials een geplande halsklierdissectie voorgeschreven bij initiëel N2N3-stadium onafhankelijk van respons. ^{236 351} Anderen adviseren alleen een halsklierdissectie bij persisterende lymfklierrest. Er zijn geen gerandomiseerde studies met betrekking tot deze vraagstelling; wel prospectieve patiëntenseries. Behalve de grote kans op pN+ bij een initiëel gevorderd N- stadium, worden de slechte resultaten van salvage chirurgie en de slechte kwaliteit van leven met een ongecontroleerd regionaal recidief als argumenten aangedragen voor een geplande halsklierdissectie. ³⁶⁸ Of dit opweegt tegen meer morbiditeit van een electieve halsklierdissectie is moeilijk vast te stellen. Wellicht kan verbeterde diagnostiek (PET) een beter onderscheid maken tussen patiënten, waarbij halsklierdissectie zinvol is en niet. ^{332 333} Porceddu heeft gekeken naar de waarde van PET-evaluatie van de N+ hals na (chemo)radiatie bij 39 patiënten. ^{332 333} In deze kleine serie was de negatief voorspellende waarde van PET 97%.

In geval van klinisch geen complete respons van de hals adviseren alle auteurs een halsklierdissectie, mits de primaire tumor onder controle is. Een selectieve halsklierdissectie is vaak voldoende en geeft minder morbiditeit. ^{336 338 369 370}

Prognostische factoren

Welke patiënten het meest profiteren van chemoradiatie en voor welke patiënten chemoradiatie niet meer zinvol is, wordt hopelijk in de toekomst duidelijker.

Er zijn aanwijzingen dat tumorvolume een belangrijk negatief selectie-criterium is voor de succeskans van chemoradiatie. ^{371 372 373 374 375 376 377 378 379} Ook een laag uitgangshb en gewichtsverlies voor aanvang van de behandeling zijn prognostisch negatieve factoren. ^{344 352 380 381 382 383 384} De meta-analyse van Pignon laat zien dat leeftijd een belangrijke prognostische factor is; boven de leeftijd van 70 jaar wordt geen winst meer gezien van chemoradiatie en tussen de 60 en 70 jaar slechts een geringe winst.

Toxiciteit

Zowel chemoradiatie als alternatief gefractioneerde radiotherapie gaan gepaard met verhoogde acute toxiciteit, met name in de vorm van mucositis. Gegevens over late toxiciteit van chemoradiatie zijn schaars. Ongeveer 30% van de patiënten is na een jaar nog geheel of gedeeltelijk afhankelijk van sondevoeding. Het risico op late toxiciteit bij alternatief gefractioneerde radiotherapie wordt vooral gezien bij te sterke verkorting van de OTT of een te kort interval tussen opeenvolgende fracties. Chemoradiatie met alternatief gefractioneerde radiotherapie zonder aanpassing van de radiotherapiedosis en/of chemotherapiedosis geeft een verhoogd risico op late toxiciteit.

Toekomstige ontwikkelingen

De belangrijkste onderzoeken/ontwikkelingen die momenteel lopen zijn als volgt:

1. Cetuximab en radiotherapie

De EGFR (epidermal growth factor receptor) heeft een hoge expressie van 80-100% bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied. Een verhoogde expressie van EGFR op tumorcellen geeft aanleiding tot toename van proliferatie, vermindering van apoptose, toename van angiogenese en toename van metastasering. Een hoge EGFR-expressie is dan ook bij plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied geassocieerd met een slechtere ziektevrije overleving. ^{385 386 387 388} Cetuximab is een remmer van de EGFR. In experimenteel preklinisch onderzoek versterkt het het effect

van radiotherapie ³⁸⁹ In een fase III onderzoek van Bonner et al. (n=424, met 15% hypofarynxcarcinomen) waarbij cetuximab met radiotherapie vergeleken werd met radiotherapie alleen bij patiënten met een stadium III of IV plaveiselcelcarcinoom werd een significante verbetering van 3-jaars locoregionale controle (primaire eindpunt) gezien van respectievelijk 47 versus 34% en een mediane duur van 14.9 versus 24.4 maanden ³⁹¹ Ook de overleving was significant beter in de experimentele arm: 2-jaarsoverleving van respectievelijk 62 % versus 55% en een mediane overleving was 54 versus 28 maanden. De mucositis nam niet toe. De grootste winst werd gezien voor de grootste patiëntengroep met een orofarynxcarcinoom. Voor het hypofarynxcarcinoom was de mediane duur van de locoregionale controle 12.5 versus 10.3 maanden en de mediane overleving 13.7 versus 13.5 maanden. Voor het hypofarynxcarcinoom zijn de patiëntenaantallen te klein om conclusies over de effectiviteit van cetuximab te kunnen trekken. Radiotherapie in deze trial bestond uit conventioneel gefractioneerde radiotherapie (26%) of alternatieve fractionering, zoals geaccelereerde fractionering en hyperfractionering (74%). Van deze studie is een subgroepanalyse gedaan. De studie had hiervoor echter niet voldoende power. Van de 171 patiënten met een larynx- of hypofarynxcarcinoom die in bovengenoemde studie zaten, werd bekeken bij hoeveel patiënten er sprake was van larynx- preservatie. De 2-jaars larynxpreservatie was 92 % met cetuximab-radiotherapie versus 83% met radiotherapie alleen.

2. Combinatie van neo-adjuvante chemotherapie en concomitante chemoradiotherapie

Concomitante chemoradiatie is vooral effectief in verbetering van locoregionale controle en in mindere mate in verbetering van overleving. De overleving zou kunnen verbeteren als ook het risico op metastasen op afstand zou verminderen. Neo-adjuvante chemotherapie kan een effect hebben op het ontstaan van metastasen op afstand. De combinatie neo-adjuvante chemotherapie gevolgd door chemoradiatie wordt momenteel in een aantal onderzoeken getest. ^{392 393} In andere studies wordt neo-adjuvante chemotherapie gebruikt als selectiecriteria voor de aanvullende behandeling. ^{394 395 396}

Zie voor tabel: Fase III studies met concomitante chemo-radiotherapie versus radiotherapie alleen (*: significant verschillend) (zie [bijlage 15](#)).

Conclusies:

Concomitante chemoradiatie laat significante winst zien voor wat betreft locoregionale controle en overleving ten opzichte van radiotherapie bij patiënten met een stadium III of IV plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-hals gebied. Overall is de absolute 5-jaars overlevingswinst 8% ten opzichte van radiotherapie alleen. Concomitante chemoradiatie is effectiever m.b.t. locoregionale controle en/of overleving dan geaccelereerde fractionering en hyperfractionering.

Niveau 1: A2 Budach³⁴⁵, Jeremic^{346 350}, Huguenin³⁵³, Wendt³⁴⁸, Dobrowsky³⁵⁹

Alternatieve fractionering (zonder chemotherapie) resulteert in een significant betere lokale controle (6.4% na 5 jaar) en overleving (3.4% na 5 jaar) ten opzichte van conventioneel gefractioneerde radiotherapie.

Niveau 1: A1 Pignon²³², Bourhis²³³

Er is nog niet aangetoond dat toevoegen van chemotherapie aan geaccelereerde of gehyperfractioneerde radiotherapie effectiever is dan chemoradiatie met een conventioneel fractioneringsschema. Er bestaat een risico op toename van late toxiciteit bij te sterke verkorting van de totale behandelingsduur (TBD), zonder aanpassing van de totaaldosis; dit is zeker een risico in de chemoradiatie-arm. Gezien de toegenomen acute toxiciteit en het risico op late toxiciteit moet bij chemoradiatie met alternatieve fractionering of de chemotherapiedosis of de radiotherapiedosis en/of fractionering worden aangepast.

Niveau 1: A2 Staar³⁴³ Fu²⁴⁶

B Bourhis³⁶²

C Garden³⁶¹

Chemoradiatie gaat gepaard met toename van vooral acute toxiciteit. Late toxiciteit is in veel studies niet optimaal gerapporteerd. **Niveau 1:** A2 Staar³⁴⁴, Budach³⁴⁵, Denis³⁵², Dobrowsky³⁵⁹

Bij chemoradiatie is platinumbevattende chemotherapie het meest effectief. Hierbij is de meeste ervaring opgedaan met cisplatinum.

Niveau 1: A1 Pignon²³²

Het effect van chemoradiatie neemt af met de leeftijd. Boven de leeftijd van 70 jaar wordt geen significante winst gezien van chemoradiatie ten opzichte van radiotherapie en tussen de 60 en 70 jaar is de winst gering.

Niveau 1: A1 Pignon²³²

Tumorvolume en een laag uitgangshb (ook na correctie) zijn prognostisch ongunstige factoren evenals gewichtsverlies/slechte voedingstoestand.

Niveau 2: B (tumorvolume): Plataniotis³⁷⁹, van den Broek³⁷⁵, Doweck³⁷¹, Le Tourneau³⁵²
(Hb): Denis³⁵², Lee³⁸⁰ en Daly³⁸²
(gewicht): Rabinovitch³⁸⁴

De kans op een pathologisch complete remissie van de hals na chemoradiatie neemt af met toename van het N-stadium. Bij een initiële N3-stadium is de kans op een pathologisch complete remissie van de hals circa 50%.

Niveau 3: B Lavertu³²⁸
C Hanna³¹¹, Robbins³¹³, McHam³²⁹, Grabenhauer³¹⁵, Ahmed³¹²

De waarde van een geplande halsklierdissectie bij een klinisch en radiologisch complete remissie van de hals staat ter discussie.

Niveau 3: C Robbins³¹³, McHam³²⁹, Mendenhall³¹⁶
D Garg³¹⁷, Pelletteri³¹⁸

Chirurgie bestaat uit een totale laryngectomie met (partiele) faryngectomie met reconstructie en halsklierdissectie.

Niveau 3: C Triboulet³³⁹, Julieron³⁴⁰, Kraus³⁴¹, Sewnaik¹⁹⁵

Overwegingen:

De morbiditeit van een dubbelzijdige (gemodificeerde) radicale halsklierdissectie in combinatie met een totale laryngectomie en (partiële) faryngectomie is groot. De meeste patiënten komen op grond van het tumorstadium in aanmerking voor postoperatieve radiotherapie. Het valt te overwegen om bij die patiënten die zondermeer in aanmerking komen voor postoperatieve radiotherapie alleen een ipsilaterale halsklierdissectie te verrichten en de contralaterale hals radiotherapeutisch te behandelen.

Postoperatieve radiotherapie

Aanbevelingen:

Postoperatieve radiotherapie voor plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied is geïndiceerd bij een (microscopisch) irradicale resectie van <1 mm, twee of meer lymfkliermetastasen en/of extranodale groei of een lymfklier groter dan 3 cm (harde criteria) en wordt aanbevolen bij T3, T4, krappe resectiemarges (1-5 mm), perineurale groei en sprieterige groei (zachte criteria).

Op grond van de verschillende harde en zachte criteria kan een indeling gemaakt worden in risicoklassen:

- intermediair risico: indien sprake is van T3, T4, perineurale groei, sprieterige groei, 2 of meer lymfkliermetastasen en lymfkliermetastase >3 cm, MAAR met resectiemarges van tenminste 5 mm, geen extranodale groei en geen N3;
- hoog risico: T1, T2 of T4 met een resectiemarge kleiner dan 5 mm; één lymfkliermetastase met extranodale groei;
- zeer hoog risico: T3 met een resectiemarge kleiner dan 5 mm; twee of meer lymfkliermetastasen met extra-nodale groei, N3.

Postoperatieve radiotherapie dosis bij hypofarynxcarcinoom is tenminste 56 Gy op de risicogebieden bij de intermediaire risicogroep en 66 Gy bij de hoge en zeer hoge risicogroep volgens de nieuwe RPA indeling (dus RPA klasse 2 en 3). De dosis voor electieve bestraling van lymfklierstations is 46 Gy.

Postoperatieve chemoradiatie bij hypofarynxcarcinoom wordt aanbevolen bij patiënten jonger dan 60 jaar, een goede Karnofsky score, extra-nodale groei van een of meer lymfkliermetastasen en/of irradicale resectie (< 1mm) en kan sterk overwogen worden bij N3. Voor patiënten van 60-70 jaar, die voldoen aan de bovengenoemde risicofactoren en in een uitstekende algemene conditie verkeren, kan chemoradiatie

eveneens worden overwogen.

Postoperatieve chemoradiatie bij hypofarynxcarcinoom bestaat uit platinumbevattende chemotherapie (bij voorkeur cisplatinum) en een conventioneel fractioneringsschema tot (60) 66 Gy.

Indien er bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom geen indicatie is voor postoperatieve chemoradiatie of als chemoradiatie om medische redenen niet mogelijk is, bestaat postoperatieve radiotherapie uit een conventioneel fractioneringsschema. Er is nog geen plaats voor postoperatieve alternatieve fractionering buiten studieverband.

Bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom moet gestreefd worden naar een zo kort mogelijk interval tussen chirurgie en start (chemo)radiatie; bij voorkeur binnen zes weken.

De keuze van de postoperatief te bestralen lymfklierlevels bij hypofarynxcarcinoom is conform primaire radiotherapie bij N0 en N+.

Zie ook de [samenvatting](#).

Literatuurbespreking:

Indien de behandeling van het hypofarynxcarcinoom en/of de hals bestaat uit primaire chirurgie kan er op grond van de PA-uitslag een indicatie zijn voor postoperatieve radiotherapie van de tumorregio en/of de hals.

Indien de klinisch N0-hals niet chirurgisch is behandeld door middel van een electieve halsklierdissectie is er altijd een indicatie voor electieve postoperatieve radiotherapie van de hals beiderzijds en afhankelijk van de tumorsite ook een indicatie voor electieve postoperatieve radiotherapie van de retropharyngeale en parapharyngeale lymfklierstations. Voor de te behandelen levels van de hals zie paragraaf '[electieve behandeling van de N0 hals](#)'.

Radiotherapie: invloed van fractionering (zie [bijlage 17](#)) en totale behandelduur.

Radiotherapie verbetert de resultaten van chirurgie met betrekking tot locoregionale controle en overleving. [320](#) [398](#) [399](#) Prognostische factoren met een negatieve invloed op locoregionale controle en overleving zijn: positieve resectiemarge (d.w.z. een marge van < 1 mm), krappe marge (1-5 mm), pT4, lymfangio-invasieve groei en perineurale groei, 2 of meer lymfkliermetastasen en extra-nodale groei.

[156376](#) [377](#) [399](#) [400](#) [401](#) [402](#) Hiervan hebben vooral de resectiemarge (irradicaal of krap) en het al of niet aanwezig zijn van extranodale groei een negatieve invloed op locoregionale controle en overleving. Er bestaat een dosis-effect relatie voor postoperatieve radiotherapie. (403) De dosis voor postoperatieve radiotherapie moet tenminste 56.7 Gy zijn in fracties 1.8 Gy op de risicogebieden. In geval van extranodale groei of 4 of meer risicofactoren is de locoregionale controle met 63 Gy significant beter dan met 56.7 Gy (52% vs 74%). Ook Smeele zag een dosis-effect relatie voor postoperatieve radiotherapie: na een irradicale halsklierdissectie nam de kans op regionale controle aanzienlijk toe bij een dosis van tenminste 62.5 Gy. [322](#)

Bij primaire radiotherapie resulteert verkorting van de totale behandelduur door toepassen van geaccelereerde fractionering tot een significant beter locale controle. Er zijn aanwijzingen dat ook in de postoperatieve situatie verkorting van de totale behandelduur resulteert in een betere locoregionale controle bij hoog risico patiënten.

Postoperatief geaccelereerde bestraling (concomitant boost 64 Gy in 33 dagen) versus conventionele bestraling (60 Gy/ 2 Gy; 40 dagen) liet in de gerandomiseerde studie van Sanguineti geen significante winst in locoregionale controle of overleving zien: 2-jaars locoregionale controle van 80 versus 78% en overleving van 67 versus 64%. [404](#) Kritiek op deze studie kan zijn dat de verkorting van de 'overall treatment time' relatief gering is (1 week) en de dosis relatief laag. In deze studie werden niet alleen hoog risico patiënten geïnccludeerd. In de subgroep met een lang interval tussen chirurgie en start radiotherapie was de locoregionale controle in de geaccelereerde arm significant beter dan in de controle arm. De haalbaarheidsstudie (niet gerandomiseerd) van Zouhair bij hoog risico patiënten liet wel winst zien van geaccelereerde fractionering bestaande uit 66 Gy / 6 fracties van 2 Gy per week (TBD = 37 dagen). [405](#) De locoregionale controle bedroeg 80% en 2-jaars ziektevrije overleving 63% en een totale overleving van 70%; het risico op metastasen op afstand was hoog, 38% in vier jaar. De studie van Ang laat eveneens een trend zien van een verbeterde locoregionale controle bij hoog risico patiënten ten gunste van de geaccelereerde radiotherapie-arm. [406](#) Ook deze studie toont een duidelijke, maar niet significante afname van locoregionale controle en overleving aan in de conventionele arm als het interval tussen chirurgie en

start radiotherapie te lang is. De totale behandeltdtijd (chirurgie t/m radiotherapie) is significant gecorreleerd met locoregionale controle en overleving. De kleine studie van Awwad toont een significant betere locoregionale controle voor geaccelereerde hyperfractionering zonder significante overlevingswinst. ⁴⁰⁷ Helaas ging deze winst ten koste van meer acute toxiciteit en een trend van meer late toxiciteit. De winst van geaccelereerde fractionering werd vooral gezien bij snel prolifererende tumoren. Ook deze erg kleine studie toont het belang aan van een zo kort mogelijke totale behandeltdtijd (chirurgie + radiotherapie). Het belang van een zo kort mogelijke behandeltduur is ook aangetoond in twee niet gerandomiseerde studies. ^{408 409}. Trotti ⁴⁰⁸ zag een significant slechtere locoregionale controle van postoperatieve geaccelereerde fractionering als het interval tussen chirurgie en radiotherapie langer was dan vier weken. Rosenthal ⁴⁰⁹ zag een duidelijk verschil in locoregionale controle bij een totale behandeltduur (chirurgie t/m radiotherapie) van meer versus minder dan 100 dagen.

Uit bovengenoemde studies blijkt dat zowel het interval tussen chirurgie en start radiotherapie als de totale behandeltduur van de radiotherapie (TBD) van belang zijn; met andere woorden de totale behandeltdtijd gerekend vanaf start chirurgie tot einde radiotherapie dient zo kort mogelijk te zijn ⁴¹⁰.

Postoperatieve chemoradiatie (zie [bijlage 18](#))

Er zijn twee grote gerandomiseerde studies naar het effect van chemoradiatie in de postoperatieve setting voor patiënten met een hoofd-hals tumor en een verhoogd risico op een locoregionaal recidief ^{411 412}. Beide studies toonden een winst aan voor postoperatieve chemoradiatie, zowel wat betreft de locoregionale controle als de progressie-vrije of ziektevrije overleving. Alleen de EORTC-studie toonde een significante overlevingswinst aan ⁴¹¹. Deze winst gaat wel ten koste van meer acute toxiciteit en laat een trend zien naar meer late toxiciteit. De compliance met chemotherapie is matig: ongeveer 2/3 van de patiënten heeft tenminste 2 van 3 cycli gekregen. Geen van de studies laat een gunstig effect zien op het ontstaan van metastasen op afstand. In de studies worden verschillende definities van "high risk" gebruikt. In beide studies werden patiënten met een resectiemarge van minder dan 5 mm en extra-nodale groei geïncludeerd. In de EORTC-studie zijn de inclusiecriteria echter ruimer (zie tabel 4). Het percentage hypofarynxcarcinoompatiënten in deze trials bedroeg 10-20%.

In de EORTC-studie is het 5-jaars locoregionaal recidiefpercentage in de radiotherapiegroep 31% versus 18% in de chemoradiatie groep. De RTOG-studie laat een 2-jaars locoregionale controle van 72% en 82% zien voor respectievelijk de controle radiotherapie-arm en de experimentele chemoradiatie-arm ⁴¹². Hoewel deze trials een significant betere locoregionale controle laten zien voor de chemoradiatie groep lijken de resultaten ongeveer hetzelfde als locoregionale controle met geaccelereerde fractionering van Sanguineti ⁴⁰⁴ en de resultaten van geaccelereerde hyperfractionering van Awwad. ⁴⁰⁷ Studies die randomiseren tussen postoperatieve chemoradiatie en postoperatieve alternatieve fractionering ontbreken.

In de genoemde EORTC en RTOG studies bestond chemotherapie uit 3 wekelijks cisplatinum 100 mg/m² en conventioneel gefractioneerde radiotherapie (60-66 Gy in fracties van 2 Gy in 40-45 dagen).

De relatief kleine studie van Bachaud bij 81 patiënten met een stadium III of IV tumor en extra-nodale groei maakte gebruik van een wekelijks cisplatinumschema. ⁴¹³ Er werd een trend gezien naar een reductie van het locoregionaal recidiefpercentage (p=0.08) en een marginaal significant (p=0.05) betere recidiefvrije overleving. Dit is een studie met relatief veel hypofarynx- (30%) en larynxcarcinoom (40%) patiënten en alleen T3- en T4-tumoren en altijd extra-nodale groei.

In oudere studies werd gebruik gemaakt van mitomycine C en mitomycine C in combinatie met Bleomycine. ^{414 415} Beide studies lieten een significant beter locoregionale controle en een significant betere ziektevrije overleving zien; de studie van Smid liet ook een betere 2-jaars overleving zien. ⁴¹⁴ Ten behoeve van ontwikkeling van de Canadese Ontario richtlijn zijn de resultaten van vier trials samengevoegd. ^{411 412 413 414 416} De gepoolde resultaten laten een verbetering van de locoregionale controle van 12.5% zien voor postoperatieve chemoradiatie in vergelijking met postoperatieve radiotherapie en een absolute overlevingswinst van eveneens 12.5%. Er kunnen geen harde uitspraken gedaan worden over het risico op late toxiciteit. Tenslotte was het merendeel van de geïncludeerde patiënten jonger dan 70 jaar en met een goede Karnofsky score.

Pignon ²³² laat in zijn meta-analyse ook overlevingswinst (RR 0.8) van postoperatieve chemoradiatie zien.

Tabel 4

Studie	Eindpunt	Inclusiecriteria	Verschillen
RTOG (Cooper)	Locoregionale controle	Microscopisch irradicale resectie, extra-nodale groei, 2 of meer lymfkliermetastasen	10% hypopharynx 42% oropharynx 60 - 66 Gy (13% 66 Gy) N2N3 94% Extra-nodale groei (ENG) 49%

			Positieve marge 6% ENG én pos.marge 4% Een of beide van de gemeenschappelijke risicofactoren 59%
EORTC (Bernier)	Progressie vrije overleving	Marges ≤ 5 mm, extra-nodale groei, lymfkliermetastasen in level 4 of 5 bij monholte of oropharynxcarcinoom, perineurale groei, angio-invasieve groei	20% hypopharynx 30% oropharynx 66 Gy (91%) N2N3 57% ENG alleen 41% Positieve marge 13% ENG én pos.marge 16% Een of beide van de gemeenschappelijke risicofactoren 70%

De resultaten van de RTOG en EORTC studie zijn met elkaar vergeleken. [417](#) [418](#) [419](#) Extra-nodale groei en positieve resectiemarges zijn gemeenschappelijke inclusiecriteria. Wanneer gekeken wordt naar de patiëntenpopulatie met extranodale groei en/of positieve resectieranden dan laten beide studies een significante verbetering van de locoregionale controle zien met postoperatieve chemoradiatie. In deze subgroep leidt de toevoeging van chemotherapie tot een significante verbetering van de overleving in de EORTC-studie terwijl in de RTOG-studie een vergelijkbaar beeld wordt gezien (echter niet significant). In de subgroep van patiënten die niet voldoet aan de inclusiecriteria van beide studies, wordt geen significante winst in locoregionale controle en/of ziektevrije overleving waargenomen. Dit betreft een groep patiënten waarbij de kans op een locoregionaal recidief relatief kleiner is dan in geval van extranodale groei en/of positieve resectieranden waarbij met postoperatieve radiotherapie alleen al goede resultaten bereikt worden.

De exacte definitie van 'high risk' staat nog ter discussie en wordt niet eenduidig gebruikt. [420](#) [421](#) [422](#) [423](#) Met betrekking tot het indelen in risico-groepen geeft 'recursive partitioning analysis' (RPA) uitgevoerd bij 801 patiënten met een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-hals gebied, die postoperatief zijn bestraald in het VUMC nieuwe inzichten. (424) Postoperatieve radiotherapie bestond uit conventionele fractionering (63.5 Gy). Uit deze analyse komen drie prognostische groepen met betrekking tot het risico op een locoregionaal recidief: RPA klasse 1 met een intermediair risico (geen N3, vrije marges van > 5 mm, en geen extra-nodale groei); RPA klasse 2 met een hoog risico (één lymfkliermetastase met extra-nodale groei of krappe en/of positieve marges bij een T1, T2 of T4 tumor) en RPA klasse 3 met een zeer hoog risico (twee of meer lymfkliermetastasen met extranodale groei of N3 of T3 met krappe of positieve marges). De RPA klassen verschilden significant in locoregionale controle, metastasen-vrije overleving en overleving. De 5-jaars locoregionale controle is voor de verschillende RPA klassen respectievelijk 92%, 78% en 58%. Het feit dat T3-tumoren met krappe resectiemarges of positieve resectieranden in RPA klasse 3 en T4-tumoren met dezelfde kenmerken in een lagere klasse terechtkwamen, wordt waarschijnlijk verklaard door verschil in tumorvolume. Wellicht horen T4-tumoren met een groot tumorvolume ook in RPA klasse 3. Deze indeling in risicogroepen op grond van RPA analyse is bevestigd in een nationale studie betreffende 780 patiënten die zijn behandeld tussen 1989 en 2003 en een recente Spaanse studie. [425](#) [426](#)

Conclusies:

Microscopisch positieve of krappe resectiemarge, perineurale groei, vaso-invasieve groei, sprieterige groeiwijze, pT3 en pT4, meerdere lymfkliermetastasen en extra-nodale groei, zijn risicofactoren voor een locoregionaal recidief van een plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Niveau 2: B Cooper⁴⁰², Langendijk⁴²⁴, Lundahl³²⁰, Nicolai³⁷⁷, Myers,⁽⁴²¹
C Tourneau³⁷⁶

De definities van 'hoog risico' bij hoofd-halstumoren worden niet consequent en eenduidig gebruikt; irradiëerbaarheid (resectiemarge < 1mm) en extranodale groei worden door iedereen als 'hoog risico' beschouwd voor het ontstaan van een locoregionaal recidief. Een resectiemarge van 1-5 mm wordt wisselend geclassificeerd: intermediair of hoog risico; hierover bestaat geen consensus.

Niveau 1: A2 Bernier⁴¹¹, Cooper⁴¹², Peters⁴⁰³
B Bernier⁴¹⁷, Langendijk⁴²⁴, Greenberg⁴²⁰, Myers⁴²⁰,
Carvalho⁴²³

Bij patiënten met een hoofd-halstumor kunnen op grond van recursive partitioning analysis (RPA) 3 risicogroepen voor ontstaan van een locoregionaal recidief worden onderscheiden: intermediair risico (vrije marges, geen extra-nodale groei, geen N3); high risk (krappe of positieve marge bij T1,T2 of T4; extranodale groei van één lymfklier) en very high risk (extranodale groei bij 2 of meer lymfklieren of krappe radicaliteit/irradicaliteit van een T3 tumor of N3 hals).

Niveau 2: B Langendijk⁴²⁴, Jonkman⁴²⁵, Leon⁴²⁶

Postoperatieve radiotherapie verbetert de locoregionale controle bij hypofarynxcarcinoom. Er bestaat een duidelijke dosis effect relatie. In geval van extranodale groei is de locoregionale controle met 63 Gy significant beter dan met 56.7 Gy. Er zijn aanwijzingen dat daarboven (63-66 Gy) ook nog een dosis-effect relatie bestaat.

Niveau 2: A2 Peters⁴⁰³
B Lundahl³²⁰, Muriel⁴⁰¹, Pfeunder³⁹⁸,
Huang³⁹⁹
C Trotti⁴⁰⁸ Smeele³²²

Het interval tussen chirurgie en radiotherapie bij hypofarynxcarcinoom heeft zeer waarschijnlijk ook invloed op locoregionale controle en dient zo kort mogelijk te zijn.

Niveau 2: A Sanguineti⁴⁰⁴, Ang⁴⁰⁶
B Awwad⁴⁰⁶
C Zouhair⁴⁰⁵

Er zijn aanwijzingen dat bij hypofarynxcarcinoom ook in de postoperatieve fase de TBD van belang is en dat niet-conventionele fractioneringsschema's (zoals geaccelereerde radiotherapie en hyperfractionering) resulteren in een betere locale controle.

Niveau 2: A Sanguineti⁴⁰³, Ang⁴⁰⁵
B Awwad⁴⁰⁷
C Zouhair⁴⁰⁵

Postoperatieve chemoradiatie bij hypofarynxcarcinoom is significant effectiever (8-12% betere locoregionale controle en ziektevrije overleving) dan postoperatieve radiotherapie voor plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-hals gebied met positieve resectiemarges (< 1 mm) en/of extra-nodale groei.

Niveau 1: A1 Pignon²³²
A2 Bernier⁴⁰², Cooper⁴¹²

Of bij hypofarynxcarcinoom postoperatieve chemoradiatie effectiever is dan een alternatief fractioneringsschema is niet bekend.

Niveau 4: D

Overwegingen:

Postoperatieve radiotherapie is geïndiceerd bij intermediair, hoog en zeer hoog risico op een locoregionaal recidief. Hieronder volgen de definities van de verschillende risicogroepen.

Complicaties

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Chyluslekkage na halsklierdissectie

Aanbevelingen:

Bij chyluslekkage na halsklierdissectie dient direct gestart te worden met een LCT-beperkt, MCT-verrijkt oraal dieet. Bij onvoldoende effect op de chylusproductie kan achtereenvolgens worden overgegaan op vetarme sondevoeding of TPV. Herexploratie van de hals is geïndiceerd bij onvoldoende effect van de aangepaste voeding.

Ter preventie van verslechtering van de voedingstoestand dient de voeding energieverrijkt te zijn (met koolhydraten en/of eiwitten).

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

De incidentie van chyluslekkage na halsklierdissectie is 1-2,5%. ^{427 428} De diagnose wordt gesteld bij patiënten die een normale voeding (zonder speciale dieetkenmerken) gebruiken op basis van een overmatige drainproductie met een melkachtig aspect. Eventueel kan een verhoogd triglyceride-gehalte (>100 mg/dl) of een verhoogd chylomicronen percentage (>4%) worden aangetoond. ⁴²⁹ Een andere methode om chyluslekkage aan te tonen is de orale voeding en de sondevoeding te stoppen. Als het vocht helder wordt kan de diagnose chyluslekkage gesteld worden. Chyluslekkage leidt tot eiwit-, vet- en elektrolytenverlies waardoor de voedingstoestand kan verslechteren en een gestoorde wondgenezing kan optreden. Behandeling van chyluslekkage bestaat in eerste instantie uit drainage en dieettherapie. Dieettherapie is gericht op onthouding van LCT ('Long Chain Triglycerides')-vetzuren. Dit zal de flow van lymfe doen afnemen waardoor de chyluslekkage wordt gereduceerd. ^{430 431} De voeding kan worden verrijkt met MCT-vetzuren (Medium Chain Triglycerides) om de energie-inname veilig te stellen. ⁴²⁸ MCT-vetzuren zijn in water oplosbaar en worden direct in het portale systeem geabsorbeerd, buiten het lymfatisch systeem om. Absolute onthouding van LCT-vetzuren reduceert de chyluslekkage maximaal. ⁴²⁸ In de praktijk wordt meestal gestart met een LCT-beperkt, MCT-verrijkt oraal dieet. Als dat niet helpt wordt overgegaan op vetarme sondevoeding (er is geen vetloze sondevoeding beschikbaar) en vervolgens op parenterale voeding (TPV), als de sondevoeding onvoldoende resultaat geeft. ⁴²⁷ Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht waarin het effect van het LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet op chyluslekkage is onderzocht. Uit een case report, waarin vijf patiënten werden behandeld met vetbeperkte sondevoeding, verrijkt met MCT-vet blijkt dat het merendeel van de lekkage opgeheven kan worden. Er zijn geen gegevens bekend over het percentage daarvan. Als dat niet lukt wordt er gestart met TPV. Dit zorgt niet alleen voor een afname van de lekkage maar ook voor een stabilisatie van de elektrolyten en van het eiwitverlies. ⁴²⁷ In een andere studie werden 11 patiënten met chyluslekkage behandeld met óf een LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet, óf vetarme sondevoeding op basis van korte-keten peptiden en aminozuren, óf TPV. Bij vijf patiënten was het dieet of de sondevoeding voldoende om de lekkage op te heffen. In zes gevallen is gestart met TPV. Daarvan moesten twee patiënten alsnog geopereerd worden. Er is geen evidence over het moment waarop gestopt kan worden met de dieetbeperkingen. Bij zeer ernstige lekkage (drainproductie van >10 ml/kg/dag) waarbij een daling van de lymfocyten en het albuminegehalte optreedt en een verstoring van het elektrolytengehalte kan direct voor een chirurgische behandeling gekozen worden. Chirurgische mogelijkheden zijn sclerosering (b.v. tetracycline), herexploratie waarbij zo mogelijk het lek wordt gesloten en eventueel afgedekt met weefsellijm en een gesteelde spierlap (pectoralis major of korte halsspier) of ligatie van de ductus thoracicus. Percutane embolisatie van de ductus thoracicus bij ernstige persisterende chyluslekkage is beschreven. ⁴³²

Conclusies:

Gelet op het belang van een goede voedingstoestand voor het post-operatieve herstel en het risico op ondervoeding en gestoorde wondgenezing bij chyluslekkage is adequate behandeling aangewezen. De nadruk dient echter te liggen op het voorkomen van chyluslekkage.

Niveau 4: D

Een LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet kan de lymfeflow doen afnemen waardoor chyluslekkage kan worden gereduceerd.

Niveau 3: C de Gier ⁴²⁸

Absolute onthouding van LCT-vetzuren reduceert de chyluslekkage maximaal.

Niveau 3: C de Gier ⁴²⁸

Chirurgische behandeling is aangewezen bij zeer forse chyluslekkage of onvoldoende effect van aangepaste voeding.

[Niveau 3](#): C de Gier [428](#)

Overwegingen:

Een LCT-beperkt, MCT-verrijkt dieet is goedkoper dan semi-elementaire sondevoeding dat ook weer goedkoper is dan TPV. De over het algemeen slecht gewaardeerde smaak van het dieet kan nadelige consequenties voor de dieetcompliance hebben, met als gevolg risico op ondervoeding. Als gevolg van het elimineren van LCT-vet is het dieet doorgaans ook enigszins energiebeperkt, hetgeen ook kan bijdragen aan het ontstaan van ondervoeding. Gezien het risico op complicaties zoals sepsis verdient TPV echter niet de eerste voorkeur.

Hypothyreoïdie

Aanbevelingen:

Gezien de hoge incidentie van hypothyreoïdie na behandeling van een hypofarynxcarcinoom dient de schildklierfunctie gecontroleerd te worden, bij voorkeur in de eerste vijf jaar elke zes maanden en daarna jaarlijks.

Als de TSH stijgt verdient het aanbeveling om de patiënt door te verwijzen naar de internist/endocrinoloog

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

De incidentie van hypothyreoïdie bij patiënten met een larynx- of hypofarynxcarcinoom varieert van 10 tot 78% afhankelijk van de gegeven behandeling. [433](#) [434](#) [435](#) [436](#) Risicofactoren zijn (partiële) thyreoïdectomie en radiotherapie. Hypothyreoïdie kan zich ook pas in een later stadium ontwikkelen. Serum TSH dient in de eerste 5 jaar na behandeling elke 6 maanden en daarna jaarlijks gecontroleerd te worden. [434](#) Bij een verhoogd TSH (>4.5 mIU/L) dient gestart te worden met suppletie van schildklierhormoon.

Conclusies:

De incidentie van hypothyreoïdie na behandeling voor een hypofarynxcarcinoom is hoog, met name na hemithyreoïdectomie en/of radiotherapie.

[Niveau 3](#): C Gal [433](#), Garcia-Serra [434](#), Leon [435](#), Mercado [436](#)

Overwegingen:

Vanwege de gestoorde wondgenezing is preoperatieve bepaling van schildklierfuncties belangrijk bij patiënten die zijn gepland voor salvage chirurgie. [433](#)

Toxiciteit en complicaties van (chemo-) radiotherapie

Aanbevelingen:

Radiatieschade en vooral late schade moet zorgvuldig en zo compleet mogelijk worden gegradeerd en geregistreerd. Bij voorkeur volgens het CTC ('common toxicity criteria') systeem. Maar tenminste volgens het door de NVRO opgestelde advies 'complicatieregistratie'.

Ter preventie van late radiatieschade is het bij toepassen van geaccelereerde bestraling essentieel dat het interfractie-interval lang genoeg is: tenminste zes uur en bij voorkeur acht uur.

Ter preventie van osteoradionecrose dienen tandheelkundige ingrepen voor aanvang van radiotherapie te zijn uitgevoerd ([zie hoofdstuk Mondzorg](#)).

Hyperbare zuurstof therapie kan overwogen worden bij de behandeling van ernstige laryngeale chondronecrose en osteoradionecrose van de mandibula.

Literatuurbespreking:**Radiatieschade**

Gevolgen van radiotherapie voor normale weefsels worden klassiek onderverdeeld in acute en late radiatieschade. Acute radiatieschade zijn die bijwerkingen die optreden tijdens radiotherapie en de eerste drie maanden na radiotherapie. Acute toxiciteit is meestal tijdelijk en betreft vooral snel prolifererende weefsels, zoals mucosa en huid. Voorbeelden van acute radiatieschade/bijwerkingen zijn mucositis en epidermolysen.

Late radiatieschade heeft meestal een permanent karakter en kan zich maanden tot vele jaren na het beëindigen van de radiotherapie openbaren; er is in feite een levenslang risico.⁴³⁷ Radiatieschade kan zelf-limiterend zijn of progressief; dit laatste verklaart waarom late radiatieschade zich soms pas jaren na beëindigen van radiotherapie openbaart. Per definitie vallen alle normale weefselschades die langer dan drie maanden na radiotherapie ontstaan of persisteren onder de definitie late schade. Radiatieschade die drie maanden na radiotherapie nog persisteert, wordt vaak aangeduid met de Engelse term 'consequential late effect' en heeft de kenmerken van acute schade, maar persisteert langer.^{438 439} Voorbeelden van late radiatieschade in het hoofd-hals gebied zijn xerostomie, dysfagie ten gevolge van ondermeer fibrose van slikspiers of hypofarynxstenose, fibrose van nekspieren, larynxoedeem, chondroradionecrose van het larynxskelet, osteoradionecrose van de mandibula en radiatie caries.^{440 441 442 443} Hiervan komen xerostomie en larynxoedeem het meeste voor.^{444 445 446}

Radiobiologisch gezien is het onderscheid in acute en late radiatieschade tamelijk kunstmatig.⁴⁴⁷ Een nieuwe indeling van radiatieschade.^{448 449} die meer zegt over de aard van de schade en niet zozeer over het tijdstip is het onderscheid in cellulaire schade/celdood ('cytotoxic'), indirecte schade door veranderingen in omliggende weefsels ('bystander effect') en functionele effecten ('forgotten dose'). Cellulaire schade/celdood leidt in sneldelende weefsels tot acute effecten en bij langzaam delende weefsels tot late effecten. Een voorbeeld van indirecte schade is vaatschade en ontstekingsrespons, waarbij ondermeer cytokinen en groeifactoren vrijkomen. Dit aspect speelt ondermeer een rol bij vertraagde schade en 'consequential effects'. Functionele effecten zijn niet-lethale gevolgen die kunnen resulteren in versnelde veroudering van cellen en weefsels bijvoorbeeld door invloed op intra- of extracellulaire receptoren en genexpressie. Meestal is er sprake van combinatie van de verschillende effecten. Inzicht in de radiobiologische mechanismen van radiatieschade is essentieel voor het ontwikkelen van preventieve maatregelen en aanpassen van fractioneringsschema's. Niet alleen de totale bestralingsdosis, maar ook de dosis per fractie, de overall treatment time en het dosistempo spelen een rol bij ontstaan van radiatieschade. De tolerantiedosis is verschillend voor acute en late schade en voor de verschillende weefsels/organen. Daarnaast bestaat er voor veel organen en weefsels een volume-effect relatie.^{450 451 452} De tolerantiedosis voor late/permanente schade van normale weefsels is veelal empirisch bepaald.⁴⁵³ Echte fase I dosis-escalatie studies zijn in de radiotherapie moeilijk uit te voeren. Acute radiatieschade is meestal niet dosislimiterend en late schade openbaart zich pas maanden tot jaren na beëindigen van de radiotherapie. In het algemeen is acute radiatieschade niet zondermeer voorspellend voor late radiatieschade.^{454 455 456} De meest bekende tolerantiedosis-tabel van Emami geldt alleen voor conventioneel gefractioneerde radiotherapie. Tolerantiedoses voor alternatief gefractioneerde radiotherapie en radiochemotherapie zijn in het algemeen lager voor acute schade en voor late schade nog onvoldoende bekend.^{457 458 459 460 461} Tenslotte spelen patiëntfactoren, zoals genetisch bepaalde individuele gevoeligheid, systeemziekten (diabetes mellitus en vasculitiden), trauma (o.m. chirurgie) en roken een rol bij risico op ontstaan van radiatie-schade.^{462 463 464}

Radiatieschade/toxiciteit is niet identiek aan kwaliteit van leven. De relevantie van radiatieschade voor de patiënt vertoont lang niet altijd een lineair verband met de objectieve weefselschade. Kwaliteit van leven wordt door meerdere factoren bepaald: het tumorstadium en de mogelijkheid zich aan te passen bepalen mede de kwaliteit van leven.^{465 466} Daarnaast hebben natuurlijk ook andere behandelingsmodaliteiten, zoals chirurgie en chemotherapie invloed op de kwaliteit van leven. Voor patiënten met een tumor in het hoofd-hals gebied hebben xerostomie en dysfagie een duidelijk negatief effect op vele aspecten van de kwaliteit van leven.^{467 468 469 470 471 471} Ook het behoud van eigen stem, de kwaliteit van de stem en behoud van slikfunctie en een orgaansparende behandeling in het algemeen zijn gerelateerd met een betere kwaliteit van leven.^{473 474 475 476 477 480}

De toename van orgaansparende niet chirurgische behandelingen, zoals alternatieve fractionering en chemoradiatie leidt tot betere locoregionale controle en veelal ook tot betere overleving.^{458 481 482 483 484 485 486} Helaas is anatomisch behoud van orgaan (larynx/farynx) niet altijd synoniem aan behoud van functie.^{480 487 488 489} Permanente afhankelijkheid van sondevoeding wordt gezien bij ongeveer 25% van de patiënten die behandeld zijn met chemoradiatie.^{467 489} Chemoradiatie wordt meestal gegeven met als doel curatie bij vergevorderde irresectabele tumoren; orgaanpreservatie is dan niet het primaire doel. Chemoradiatie met als doel orgaanpreservatie bij resectabele tumoren wordt steeds vaker toegepast. Bij deze patiëntengroep speelt functiebehoud van het gespaarde orgaan vanzelfsprekend een grotere rol

dan bij de patiënten met irresectabele tumoren. Behoud van orgaanfunctie en kwaliteit van leven gaan bij een verbetering van de overleving een steeds belangrijkere rol spelen. [490](#) [491](#) [492](#) [493](#) [494](#) [495](#) [496](#) [497](#) De laatste jaren is er dan ook toenemende aandacht voor deze aspecten en wordt preventie van late radiatieschade naast genezing steeds belangrijker. In het algemeen wordt een risico van 5% op ernstige (graad 4) late radiatieschade als acceptabel beschouwd om een behandeling uit te voeren. In studies met een experimentele behandelarm wordt vaak een wat hoger risico geaccepteerd.

Preventie van acute (tijdelijke) radiatieschade is met name van belang voor uitvoerbaarheid van de behandeling en de kwaliteit van leven tijdens radiotherapie.

Preventie van radiatieschade kent verschillende benaderingen. Behalve de pure radiotherapeutische technische benaderingen, zoals alle vormen van conformatie-radiotherapie (3D-CRT, IMRT en stereotactische bestralingen), spelen ook radiobiologische en celbiologische aspecten een belangrijke rol in het ontwikkelen van preventiestrategieën. [449](#) [498](#) [499](#) [500](#) [501](#) [502](#) [503](#) [504](#) De laatste jaren is er toenemend inzicht in de moleculair biologische basis van radiatieschade. [447](#) [505](#) [506](#) [507](#) [508](#) [509](#) Al lang is bekend dat de biologische effecten van ioniserende straling beginnen met de vorming van zuurstofradicalen. Meer recent is het inzicht dat deze biochemische processen leiden tot een scala van genetische en moleculaire fenomenen, die uiteindelijk leiden tot de waarneembare weefselschade. [510](#) Het is een dynamisch proces, waarbij cytokinen en chemokinen en verschillende cellen een rol spelen. [511](#) Het proces kan maanden tot jaren na beëindiging radiotherapie aanhouden. Waarom het proces niet stopt als de trigger (ioniserende straling) voorbij is, is nog niet bekend. Biologische modifiers, radical scavengers en de verschillende fractioneringsschema's zijn directe voortvloeijsels van voortschrijdende inzichten in radiobiologische en celbiologische mechanismen. [510](#) [512](#) [513](#) [514](#) In feite gaat het om een multimodale c.q. multidimensionele aanpak. [515](#)

Behalve kennis van de onderliggende radiobiologische en celbiologische/moleculaire mechanismen van radiatieschade is het essentieel dat radiatieschade zo volledig mogelijk prospectief wordt gescoord en geregistreerd. Daarbij moet de geobjectiveerde radiatieschade worden gecorreleerd aan dosimetrische aspecten.

De ernst van radiatieschade (zowel acuut als laat) wordt uitgedrukt in graden: graad 0 is geen schade, graad 5 is ernstige radiatieschade met de dood als gevolg. Graad 3 of meer staat voor ernstige radiatieschade. Er bestaan verschillende classificatie- en graderingssystemen voor radiatieschade. [516](#) [517](#) [518](#) Het meest in gebruik waren het Amerikaanse RTOG en het Europese EORTC systeem. Dit zijn zuivere radiotherapie systemen. Voor late schade is er in 1995 door de RTOG en EORTC een uitgebreid scoringsysteem ontworpen, de zogenaamde LENT-SOMA (Late effect normal tissue - subjective, objective, management and analysis) score. [519](#) [520](#) [521](#) [522](#) [523](#) Maar dit systeem stuitte op ernstige praktische bezwaren en is nooit volledig ingevoerd en ook nooit voor alle items gevalideerd. Een systeem dat rekening houdt met alle behandelingsmodaliteiten is het Amerikaanse CTC systeem (Common Toxicity Criteria). Het CTC is oorspronkelijk ontworpen voor acute bijwerkingen/schade, maar is inmiddels ook geschikt voor late schade. EORTC en RTOG criteria voor acute en late schade zijn in dit systeem verwerkt. [524](#) Heel recent is het systeem volledig bijgewerkt (CTEP CTC-AE = cancer therapy evaluation programme common toxicity criteria-adverse events) en een pdf-file kan direct van het internet worden gedownload (<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>). [525](#)

Er zitten nog veel haken en ogen aan het juist registreren en rapporteren van radiatieschade. [526](#) [527](#) [528](#) [529](#) Larynxoedeem en chondroradionecrose van de larynx zijn de meest relevante complicaties na behandeling voor hypofarynxcarcinomen. Voor de preventie van acute radiatiemucositis en late xerostomie wordt verwezen naar het hoofdstuk mondzorg. De gevolgen van (chemo)radiatie voor spreken, slikken en voedingsstatus worden in de desbetreffende hoofdstukken besproken.

Conventionele fractionering versus alternatieve fractionering versus chemoradiatie

Alternatieve fractionering, zoals geaccelereerde fractionering (AF) en hyperfractionering (HF) en chemoradiatie gaan gepaard met meer acute toxiciteit dan conventioneel gefractioneerde radiotherapie. Met name de frequentie, de ernst en de duur van acute radiatie mucositis nemen significant toe. [452](#) [530](#) [531](#) Ernstige radiatiemucositis (tenminste graad 3) komt voor bij tenminste 50% en 65% van de patiënten behandeld met respectievelijk een alternatief fractioneringsschema en/of chemoradiatie. Het risico op acute schade is het grootst in snel delende weefsels, waaronder de mucosa. De totale bestralingsdosis, maar vooral ook het dosistempo (interfractie-interval, 'overall treatment time', cumulatieve dag- en weekdosis) en in zekere mate het bestraalde volume zijn bepalend voor het risico op acute radiatieschade. (457) Chemotherapie potentiëert het effect van bestraling op tumorcellen, maar ook op gezonde weefselcellen; radiatieschade van normale weefsels neemt toe. Dit is voor bijvoorbeeld cisplatinum meer dan een additief effect. Andere radiosensitizers, zoals de EGFR remmer Cetuximab, zouden meer selectief werken. In de gerandomiseerde trial van Bonner naar het effect van Cetuximab in combinatie met radiotherapie wordt een verbeterde tumorcontrole gezien, zonder toename van acute radiatieschade. [532](#) Het risico op

late/permanente toxiciteit is eveneens afhankelijk van de totale bestralingsdosis en vaak ook van het bestraalde weefselvolume en wordt daarnaast sterk bepaald door de fractiegrootte. Ook het interfractie-interval bij AF en HF en het al dan niet toepassen van chemoradiatie zijn medebepalend voor het risico op late radiatieschade. [461](#) [530](#) [531](#) In tegenstelling tot acute schade is late schade minder afhankelijk van de 'overall treatment time'. Hyperfractionering, waarbij meerdere bestralingsfracties met een lage fractiedosis per dag worden gegeven, verlaagt het risico op late radiatieschade tenzij het interfractie interval te kort is of de totale dosis te hoog. [533](#) [534](#) [535](#)

In het algemeen laten noch de gerandomiseerde studies met betrekking tot alternatieve fractionering (AF en HF) noch de gerandomiseerde chemoradiatie trials een significante toename van late toxiciteit zien, maar dit is niet altijd even goed gedocumenteerd. [458](#) [481](#) [482](#) [486](#) [536](#) [537](#) Ook is in veel trials niet duidelijk gespecificeerd, waaruit de ernstige late radiatieschade bestaat. Bij behandeling van hoofd-hals tumoren met radiotherapie is xerostomie de meest frequent voorkomende vorm van late toxiciteit. Maar omdat dit een zo algemeen bekend gevolg is van radiotherapie wordt dit vaak niet separaat gemeld, behalve in trials gericht op preventie van xerostomie. [499](#) [538](#) Vormen van late radiatieschade die wel vaker specifiek genoemd worden, zeker bij trials primair gericht op orgaansparing (zoals larynx en farynx), zijn slikklachten. Heel wat moeilijker zijn specifieke gegevens te achterhalen over larynxoedeem en chondroradionecrose van het larynxskelet. In de chemoradiatietrial van Budach wordt osteoradionecrose gezien bij 6% van de patiënten in de chemoradiatie-arm en bij 5% van de controle arm (hyperfractionering). Dit is geen significant verschil. Dit is een laag percentage in vergelijking met de opgegeven 14% chondro- en osteoradionecrose bij AF (met of zonder chemotherapie) in de patiëntenserie van Allal. [538](#) Het gevonden percentage bij AF lijkt hoger dan in series met conventionele fractionering.

Toename van late toxiciteit werd ook gezien in trials waarbij een te kort interfractie-interval en/of te hoge totale (week)dosis (te hoog dosistempo) werd toegepast in de experimentele arm. [540](#) [541](#) [542](#) [543](#) [544](#) [545](#) Zo werd in de EORTC 22851 [546](#), waarbij gerandomiseerd werd tussen HF en conventionele fractionering, een significante toename gezien van late toxiciteit in de experimentele arm. De toegenomen late toxiciteit bestond uit ernstige fibrose (n=29 vs n=4), larynxoedeem en necrose van mucosa, waarvoor tracheostoma (13% vs 5%) en neuropathie en radiatiemyelitis. Late toxiciteit gepaard gaande met functieverlies werd ook significant vaker gezien; 14% vs 4%). Hyperfractionering in deze studie bestond uit drie fracties per dag met een interfractie-interval van slechts 4 uur en een OTT (overall treatment time) van 5 weken (twee series respectievelijk 8 en 11 dagen; gescheiden door split van 12 tot 14 dagen). In de RTOG trial [484](#) [547](#) werd een tijdelijke toename van late toxiciteit (met name xerostomie en toxiciteit van de farynx) gezien in de arm met geaccelereerde bestraling door middel van zogenaamde concomitant boost techniek. De OTT in deze arm bedroeg zes weken en het interfractie-interval tijdens de boostfase (laatste 12 dagen) zes uur; de cumulatieve weekdosis in de boostperiode was 16.5 Gy. De CAIR studie [544](#) met 7 fracties per week liet bij een fractiegrootte van 2 Gy (weekdosis 14 Gy) een significante toename van graad 4 late toxiciteit zien, die verdween bij verlaging van de fractiedosis naar 1.8 Gy (weekdosis 12.6 Gy). De studie van Jackson is voortijdig gestopt in verband met persisterende acute toxiciteit ('consequential late effects') en meer graad 4 late toxiciteit in de experimentele arm. De experimentele arm bestond uit HF van twee fracties van 2 Gy per dag (dagdosis 4 Gy; weekdosis 20 Gy) met een interval van zes uur en een OTT van vijf weken. Het optimum voor de OTT zonder concessie te doen aan de totale radiotherapiedosis en zonder concomitant toegediende chemotherapie bedraagt 5 à 5.5 week. [459](#) [460](#) [531](#) [548](#) Hoe korter de 'overall treatment time' des te meer moet de totale radiotherapiedosis worden aangepast om late radiatieschade te vermijden. Ook chemoradiatie resulteert in meer late toxiciteit als de chemotherapie dosis niet wordt aangepast bij sterke verkorting van de 'overall treatment time' bij gelijkblijvende radiotherapiedosis. [549](#) In de studie van Staar, waarbij de experimentele arm bestond uit geaccelereerde radiotherapie in combinatie met concurrent chemotherapie, werden significant meer slikproblemen gezien (51 vs 25%) en langdurige afhankelijkheid van sondevoeding bij 30%. Ook in de larynxpreservatietrial van Forastiere werden meer voedingsproblemen gezien in de concomitante chemoradiatie arm. [550](#)

In de RTOG -trial 83-13, waar gekeken is naar het effect van hyperfractionering (2dd 1.2 Gy) in opklimmende doseringen, is er een significante toename van late toxiciteit als het interfractie-interval minder dan 4.5 uur is; de 5 jaars graad 4 cumulatieve late toxiciteit bedraagt 8.6% bij een interfractie interval van minder dan 4.5 uur tegen 2% bij een interval van tenminste 4.5 uur (p=0.0036).[483](#) Inmiddels is bekend dat de halfwaarde tijd T1/2 voor herstel van de larynx (met als eindpunt larynxoedeem) gemiddeld 4.9 uur bedraagt (3.2 tot 6.4 uur). (24) Het interfractie-interval dient tenminste 6 uur en bij voorkeur 8 uur te zijn om het risico op late radiatieschade te beperken.

Grote niet gerandomiseerde patiëntenseries laten een graad 3-4 late toxiciteit van 12-14% zien voor respectievelijk AF (concomitante boost techniek) en HF en conventionele fractionering. [539](#) [551](#) [552](#) [553](#) Grote verschillen in gerapporteerde late toxiciteit zijn deels afhankelijk van gehanteerde definities, de vorm en uitgebreidheid van diagnostiek, de gerapporteerde bijwerkingen en kwaliteit en volledigheid van registratie van bijwerkingen.

Tenslotte is er bij de nieuwe bestralingstechnieken, zoals de simultane boost bij intensiteits gemoduleerde radiotherapie (SIB = 'simultaneous integrated boost' of SMART = 'simultaneous modulated accelerated radiation therapy'), een risico op meer acute en late toxiciteit.^{554 555} Bij deze technieken is het aantal fracties voor alle doelvolumina hetzelfde, maar varieert de fractiedosis. De winst bestaat uit een verkorting van de overall treatment time en hogere fractiedosis ter plaatse van de tumor, theoretisch resulterend in een betere locale controle. Een hogere fractiedosis ter plaatse van de tumor betekent impliciet een hogere mucosa-dosis. De mucosa maakt namelijk veelal deel uit van het te bestralen tumorvolume (GTV = 'gross tumor volume') en de te bestralen microscopische tumoruitbreiding (CTV = 'clinical tumor volume'). Het risico hiervan is een toename van acute en mogelijk late radiatieschade. Lauve onderzocht in een van de weinige fase I studies met betrekking tot radiotherapie de maximale haalbare fractiedosis bij de SIB techniek; dosis limiterende acute toxiciteit werd gedefinieerd als elke graad 4 acute toxiciteit of elke toxiciteit waarvoor dosisreductie en of onderbreking van bestraling met meer dan 5 dagen noodzakelijk was. Er waren drie oplopende cumulatieve dosisniveau's (68.1, 70.8, en 73.8 Gy ter plaatse van het CTV) gegeven in 30 fracties met een respectievelijke fractiegrootte van 2.27, 2.36 en 2.46 Gy. Dit komt overeen met een cumulatieve weekdosis van 11.35, 11.8 en 12.3 Gy. Het hoogste dosisniveau van 73.8 Gy in 30 fracties van 2.46 Gy was de dosislimiterende dosis.⁵⁵⁶ Aan de andere kant is IMRT net als 3D-conformatie radiotherapie (3D-CRT) een techniek met de potentie om beter de normale weefsels te sparen. Overigens zijn de meeste studies waarbij IMRT gebruikt wordt voor preventie van late radiatieschade gericht op preventie van xerostomie.^{468 557} Uit bovenstaande voorbeelden van ernstige acute en late toxiciteit lijkt behalve de OTT ook de cumulatieve weekdosis van invloed te zijn op het risico van radiatieschade; de maximale tolereerbare weekdosis ligt tussen de 12 en 12.5 Gy.

Larynxoedeem

Larynxoedeem kan zowel een acute als late bijwerking van radiotherapie zijn. Laat larynxoedeem is soms moeilijk te onderscheiden van tumorresidu of recidief. Hoe vaak een tracheotomie of zelfs een totale laryngectomie (TLE) vanwege ernstig larynxoedeem na (chemo)radiatie voorkomt kan niet goed uit de literatuurgegevens worden gehaald. Ichimura rapporteert een incidentie van 21% (n=14) van matig tot ernstig larynxoedeem (met name arythenoid) in een serie van 67 patiënten behandeld met primaire radiotherapie voor een klein larynxcarcinoom.⁵⁵⁸ Bij 6 van deze 14 patiënten was er sprake van een recidief of persisterende tumor. Chronisch matig ernstig larynxoedeem, zonder tekenen van recidief kwam slechts bij 4 patiënten voor (6%). In een kleine studie van Dietz (n=68) werd bij 54% (n=37) van de patiënten behandeld met AF en concomitante chemotherapie laat larynxoedeem gezien; bij 10 van de 37 patiënten was er sprake van een recidief en bij vijf patiënten (7%) was er sprake van progressief oedeem, waarvoor tracheotomie noodzakelijk was.⁴⁴⁶ Dietz stelt dat larynxoedeem de tweede meest frequent voorkomende bijwerking is (na xerostomie) van chemoradiatie. Dus de frequentie van matig tot ernstig larynxoedeem ligt waarschijnlijk rond de 6-7%.

Zoals al eerder gemeld is de halfwaarde tijd voor herstel van radiatieschade van de larynx met als eindpunt larynxoedeem gemiddeld 4.9 uur met een spreiding van 3.2 tot 6.4 uur.

Rudat laat een steile dosis-effect relatie zien voor het ontstaan van larynxoedeem bij patiënten behandeld met chemoradiatie waarbij radiotherapie bestond uit geaccelereerde fractionering volgens een zogenaamde concomitante boost techniek. Het risico op ontstaan van larynxoedeem kon niet volledig verklaard worden door de dosis in de larynx.⁴⁵⁴ Geaccelereerde fractionering en hyperfractionering met een te kort interfractie-interval hebben een verhoogd risico op larynxoedeem. In de grote DAHANCA trial naar het effect van geaccelereerde fractionering (6 fracties per week) werd geen significante toename van late toxiciteit gezien in de experimentele arm.⁵⁵⁹ En ook de grote chemoradiatietrials rapporteren geen toegenomen incidentie van larynxoedeem, voor zover dit apart is gescoord en geregistreerd.

Chondroradionecrose van het larynxskelet

Het risico op necrose van het kraakbeenskelet (chondroradionecrose) van de larynx neemt toe met de bestralingsdosis. Het is een zeldzame ernstige complicatie, die slechts in minder dan 1% voorkomt bij conventioneel gefractioneerde radiotherapie.^{439 560} Chondroradionecrose manifesteert zich soms vele jaren na radiotherapie.⁵⁶¹ Klinisch relevante chondroradionecrose komt zelden voor (3%). Het meest frequent betreft het chondroradionecrose van het arythenoid. Daarentegen wordt histopathologisch chondronecrose veel vaker gezien (25%). Aanzienlijke chondronecrose werd gezien in 27% van de laryngectomiepreparaten, waarbij laryngectomie was geïndiceerd in verband met recidief of persisterende tumor na radiotherapie. Ook in 24% van de laryngectomiepreparaten van patiënten met gevorderde tumorstadia die niet-radiotherapeutisch waren behandeld werd evidente chondronecrose gezien.⁵⁶² Geaccelereerde fractioneringsschema's leiden niet tot een significant verhoogd risico op het ontstaan van chondroradionecrose, mits het interfractie-interval tenminste zes uur is (bij voorkeur acht uur) en de overall

treatment time, zonder aanpassing van de cumulatieve dosis, niet korter is dan vijf weken (bij een fractiegrootte van 1.8 tot 2 Gy).⁵⁵⁹ Ook de gerandomiseerde chemoradietrials rapporteren geen significant verhoogde incidentie van chondroradionecrose, maar dit is lang niet in alle trials goed gedocumenteerd. Zie ook vorige paragrafen. Budach laat een totaal van 5-6% osteo- en chondroradionecrose zien in zowel de experimentele arm als in de controle arm; in beide armen werd gebruik gemaakt van een geaccelereerd bestralingsschema (HF) en in de experimentele arm werd dit gecombineerd met concomitante chemotherapie.⁵⁶³ Deze 5-6% is wel hoger dan de gerapporteerde 1% in conventionele series, maar niet zo hoog als de 14% graad 3 en graad 4 late toxiciteit in de niet gerandomiseerde prospectieve patiëntenserie van Allal (n=296).⁵³⁹ Behandeling in de serie van Allal bestond uit geaccelereerde radiotherapie door middel van de zogenaamde concomitante boost techniek, al dan niet in combinatie met chemotherapie (33%). De gerapporteerde late toxiciteit bestond voornamelijk uit osteo- en chondroradionecrose. Deze (schijnbare) discrepantie kan verklaard worden door zowel betere rapportage van late toxiciteit in de laatste jaren als door ontbreken van meer gedetailleerde specificatie van late toxiciteit naar orgaan/weefsel.

De behandeling van laryngeale chondroradionecrose bestaat uit pijnstilling, antibiotica, corticosteroiden, zonodig een tijdelijk of permanent tracheostoma en bij uitzondering een totale of partiële laryngectomie. Kleine retrospectieve studies met 1-16 patiënten laten een gunstig effect zien (70-100% verbetering) van hyperbare zuurstof therapie bij ernstige chondroradionecrose al dan niet in combinatie met of voorafgegaan door een partiële laryngectomie.^{564 565 566 567 568} De meeste series rapporteren verbetering van pijn en sluiten van fistels en vaak kan het tracheostoma worden opgeheven. Gerandomiseerde studies over de waarde van hyperbare zuurstof therapie bij deze indicatie ontbreken.

Tabellen van toxiciteit van (chemo)radiatieschade (zie [bijlage 16](#))

Conclusies:

De tolerantiedosis voor radiatieschade is afhankelijk van de organisatiestructuur van het desbetreffende orgaan/weefsel, het gedefiniëerde eindpunt (acute of late schade en de ernst), radiotherapeutische parameters (cumulatieve dosis, fractiegrootte, interfractie-interval, OTT en bestraalde volume), combinatie met andere therapieën (chirurgie en chemotherapie) en patiëntfactoren (roken, hypertensie, diabetes).

Niveau 3: C Withers⁴⁵⁰, Hopewell⁴⁵¹, Emami ⁴⁵³

De klassieke indeling van radiatieschade in acute en late schade is een kunstmatige indeling, die geen recht doet aan radiobiologische, celbiologische en moleculaire basis van radiatieschade.

Niveau 4: D Stone⁴⁴⁷, Denham⁴⁴⁹

Het belang van zorgvuldig en gedetailleerd graderen en registreren van radiatieschade is lang onderschat geweest en in vele trials is radiatieschade onvolledig gerapporteerd.

Graderen, registreren en documenteren van vooral late radiatieschade is essentieel voor het ontwikkelen van effectieve behandelprotocollen met de grootste therapeutische breedte.

Radiatieschade wordt bij voorkeur volgens een standaard graderingssysteem gescoord.

Niveau 4: D Trotti⁵²⁶, Bentzen ^{526 528}

Acute toxiciteit, zoals radiatiemucositis, neemt significant toe bij toepassing van alternatieve fractioneringsschema's (geaccelereerde fractionering en hyperfractionering) en chemoradiatie.

Niveau 1: A1 Stutschke⁴⁵⁸ Pignon^{481 482}

B Ang⁴⁸⁶

Er is geen significante toename van late toxiciteit bij alternatieve fractionering en chemoradiatie, MITS:

- het interfractie-interval bij geaccelereerde bestraling tenminste zes uur bedraagt;
- de 'overall treatment time' (OTT) bij geaccelereerde bestraling (zonder chemotherapie) niet korter is dan 5 à 5.5 week; verdere verkorting van de OTT kan alleen bij reductie van de cumulatieve dosis;
- de cumulatieve weekdosis de 12 à 12.5 Gy niet overschrijdt;

- de chemotherapiedosering en/of frequentie wordt aangepast bij combinatie met geaccelereerde fractionering; of aanpassing van het radiotherapie fractioneringsschema.

Niveau 1

A2 Bentzen⁴⁶¹, Fu⁴⁸³, Jackson⁵⁴², Bourhis^{540 541}, Staar⁵⁴⁹,
Budach⁵⁶³
B Bentzen⁴⁵⁹
C Kaanders⁵²¹, MacKenzie⁵⁴⁸, Lauve⁵⁵⁵

Late radiatieschade heeft een nadelige invloed op kwaliteit van leven. Met name in geval van ernstige xerostomie en ernstige dysfagie is een significante afname van kwaliteit van leven aangetoond. Behoud van een goede kwaliteit van de stem daarentegen heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven.

Niveau 2:

B Jabbari⁴⁶⁷, Allal⁴⁷², Fung^{474 475},
Finizia⁴⁷⁶
C Ackerstaf⁴⁶⁷, Nguyen⁴⁶⁹

Besluitvorming

Aanbevelingen:

Patiënten met een hypofarynxcarcinoom en hun naasten, dienen, na adequate voorlichting, te worden betrokken bij de besluitvorming over de behandeling. In de dialoog tussen hulpverlener en patiënt moeten alle facetten van de mogelijke behandelingsopties, zoals de te verwachten uitkomsten en bijwerkingen voor de patiënt, aan de orde komen.

De werkgroep is van mening dat aan patiënten met een hypofarynxcarcinoom een door de lokale werkgroep gedragen behandelingsvoorstel dient te worden gedaan. Indien er meerdere behandelingsopties zijn, verdient het aanbeveling dat de lokale werkgroep een advies formuleert. Hiertoe is het noodzakelijk dat de hulpverlener zich op de hoogte stelt van de angsten, visie en prioriteiten van de patiënt.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Hoewel het besluitvormingsproces bij de behandeling van hoofd-halstumoren de laatste jaren steeds vaker het onderwerp van wetenschappelijke publicaties is, is er slechts één (Japanse) publicatie over de besluitvorming bij hypofarynxcarcinomen. ^{119 120 121 122} Deze publicatie bevestigt het algemene beeld dat patiënten en hun naasten betrokken willen worden bij de besluitvorming over de behandeling, zeker wanneer er meer dan één behandeling mogelijk is.

Een recent gepubliceerd gerandomiseerd onderzoek naar de effecten van het geven van informatie en betrokkenheid bij de besluitvorming middels een formele ondersteuningsprocedure, heeft plaatsgevonden bij vrouwen met een erfelijke aanleg voor het ontwikkelen van mamma- en ovariumcarcinoom. ¹²³ In deze studie had uitgebreide informatie, noodzakelijk om tot een geïnformeerde beslissing te komen, overwegend positieve effecten in de cognitieve sfeer (betere kennis van de risico's, de patiënten voelen zich subjectief beter geïnformeerd, en patiënten zijn meer tevreden met de informatie). In deze studie werd gebruik gemaakt van zowel schriftelijke als audiovisuele informatie (video). In een andere gecontroleerde studie werd het gebruik van een videoband voor de voorlichting van patiënten met mammacarcinoom en met een hoofd-halstumor door de patiënten zeer positief ontvangen, zonder echter meetbare verschillen op psychologische en cognitieve uitkomstmaten. ¹²⁴ Vanuit de werkgroep wordt verder nog lotgenotencontact voorafgaand aan de behandeling genoemd als middel om de voorlichting te ondersteunen met 'ervaringsdeskundigheid' en de besluitvorming te vergemakkelijken.

In de eerstgenoemde studie was er op de korte termijn geen meetbaar effect van een formele beslissingsondersteuningsprocedure, maar op de langere termijn (9 maanden na de mededeling dat er sprake was van erfelijke aanleg voor mamma- en ovariumcarcinoom) bleek de groep vrouwen die de formele beslissingsondersteuning had ontvangen, beter te scoren op psychologische en beslissingsgerelateerde effectmaten, waaronder ook algemeen welbevinden. ¹²⁵ Dit positieve effect werd echter niet gevonden bij de subgroep vrouwen die reeds mamma- en/of ovariumcarcinoom hadden gehad,

hiermee illustrerend dat het niet vanzelfsprekend is dat resultaten uit beslissingsonderzoek zonder meer van de ene patiëntencategorie naar een andere kunnen worden geëxtrapoleerd. Hoewel invloed op de behandelkeuze bij mammacarcinoompatiënten een gunstige invloed lijkt te hebben op het psychosociaal functioneren, zou anderzijds bij sommige patiëntengroepen, te veel verantwoordelijkheid bij de keuze tot een toename van angstgevoelens kunnen leiden.¹²⁶ Waar gezonde mensen zeggen te willen meebeslissen over de behandeling als ze een levensbedreigende ziekte zouden hebben, blijkt dat patiënten die de aandoening hebben de beslissing nogal eens willen overlaten aan de arts.^{127 128 129} Voor de behandeling blijkt de overlevingsduur het belangrijkste argument voor therapiekeuze, waardoor men geneigd is een agressieve behandeling te accepteren.^{130 131} Er is één studie bij patiënten met larynxcarcinoom waaruit blijkt dat het belang dat men hecht aan het lichamelijk (dys)functioneren en de daaraan gekoppelde kwaliteit van leven niet verandert door de behandeling.¹³² Besliskundige modellen kunnen behulpzaam zijn bij het ondersteunen van beslissingen. Zo kan met predictiemodellen de voorspelde overleving in beeld worden gebracht aan de hand van parameters als leeftijd, localisatie van de tumor, geslacht, TNM-classificatie en eerdere doorgemaakte tumoren.^{133 134} Ook kunnen daarbij de comorbiditeit (mede veroorzaakt door tabak- en alcoholgebruik) en eventuele histologische en moleculair-biologische parameters worden meegewogen.^{135 136} Daarnaast wordt het 'klinisch pad', het formuleren van een transparante en uniforme werkwijze betreffende het traject van diagnostiek, therapie en nazorg, als hulpmiddel genoemd om de besluitvorming te standaardiseren.¹³⁷

Conclusies:

Patiënt en zijn/haar naasten willen worden betrokken bij de besluitvorming over de behandeling. In de dialoog tussen hulpverlener en patiënt moeten de mogelijke behandelingsopties en de te verwachten resultaten en bijwerkingen voor de patiënt aan de orde komen. Vooral indien er meerdere behandelingsopties zijn, is het van belang dat de behandelaar zich op de hoogte stelt van de visie en prioriteiten van de patiënt.

Goede voorlichting is van groot belang om de patiënt voldoende informatie te verschaffen om te kunnen participeren in de besluitvorming. Er zijn aanwijzingen dat een gestructureerd beslissingsproces de uitkomst van de behandeling kan verbeteren.

Niveau 4: D Okamoto¹²², van Roosmalen¹²⁵, Frank¹²⁶

Overwegingen:

Andere momenten in het behandelingstraject waar besliskundige aspecten een belangrijke rol spelen vanwege de mogelijke discrepantie tussen resultaten, bijwerkingen en kosten, zijn recidiefbehandeling door middel van reïrradiatie of chirurgie.^{138 139 140 141} Ook het vóór de tumorbehandeling plannen van gebitssanering en gebitsrestauratie vereist goede voorlichting en nauw overleg tussen behandelaars en patiënt.¹⁴²

Daarnaast is de keuze voor een palliatieve behandeling of palliatieve maatregelen een belangrijk beslismoment. Bij het instellen van een palliatieve behandeling moeten de kans op respons, de toxiciteit en daarmee samenhangende morbiditeit en de mogelijke winst aan kwaliteit en kwantiteit van leven tegen elkaar worden afgewogen. De ervaring leert dat patiënten de overlevingskansen in een dergelijke situatie vaak overschatten.¹⁴³ en dat vaak geen expliciet informed consent wordt gevraagd.^{144 145} Hoewel dit vaak moeilijk is, moet de behandelaar hierover toch een zo duidelijk mogelijk beeld geven. Dezelfde argumenten spelen ook een rol bij de keuze om een dergelijke behandeling te continueren, dan wel te staken.¹⁴⁶ Ingevolge de regelgeving in het Burgerlijk Wetboek ([Boek 7, artikel 448](#)) is de hulpverlener verplicht om de patiënt op duidelijke wijze, desgevraagd schriftelijk, in te lichten over de voorgestelde behandeling. Hierbij dient aandacht te worden besteed aan de aard en het doel van de behandeling, de te verwachten gevolgen en risico's voor de gezondheid van de patiënt, eventuele alternatieve behandelingsmogelijkheden, en de vooruitzichten voor de patiënt met betrekking tot de voorgestelde behandeling.¹⁴⁷ Indien de patiënt dit wenst, kan het verstrekken van inlichtingen achterwege blijven, mits hieruit geen ernstig nadeel voor hem, haar of anderen voortvloeit ([artikel 449](#)). In [artikel 450](#) wordt gesteld dat toestemming van de patiënt voor een behandeling is vereist.

Het wettelijk kader van de besluitvorming is hiermee duidelijk: de patiënt geeft al dan niet toestemming voor een voorgestelde behandeling nadat hij of zij voldoende is geïnformeerd.

Van medische zijde geldt dat bij het besluitvormingsproces veelal meerdere medische en paramedische

disciplines betrokken zijn. Volgens de "Beleidsnotitie hoofd-hals oncologische zorg 2013" dienen besluiten over de behandeling en eventuele verdere noodzakelijke zorg te worden genomen door het multidisciplinaire team (lokale werkgroep) op basis van binnen de groep vigerende richtlijnen. Veelal zal dus één behandelingsvoorstel aan de patiënt worden gedaan na discussie in de werkgroep. In het geval dat er meerdere behandelingsstrategieën voorhanden zijn waarvan er niet één evident optimaal is, spelen specifieke patiëntenkenmerken, waaronder uiteraard patiëntenpreferenties, ervaring van de behandelende werkgroep met specifieke behandelingen enz. een rol in het uiteindelijke advies. Indien meer dan één behandelingsoptie met min of meer hetzelfde succespercentage mogelijk is, moeten te verwachten bijwerkingen van de verschillende behandelingen met de patiënt worden besproken. Dit is bijvoorbeeld aan de orde bij de keuze tussen orgaansparende behandeling versus chirurgische verwijdering van door tumor aangedane functioneel belangrijke structuren. [148](#) [149](#) [150](#) [151](#) In het geval van verschillende behandelingsopties, die ieder tot andere uitkomsten (kunnen) leiden, waarbij de afweging tussen kwantiteit en kwaliteit van leven niet gemakkelijk is, moet in een intensieve en gedetailleerde uitwisseling van informatie worden bepaald welke benadering het dichtst komt bij de wensen en verwachtingen van de patiënt. [152](#)

Voorlichting en communicatie

Aanbevelingen:

Aan de patiënt met kanker in het hoofd-halsgebied en aan diens naasten moet structureel gestandaardiseerde voorlichting worden aangeboden.

De voorlichting aan patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied moet niet alleen betrekking hebben op medisch biologische aspecten van diagnose en behandeling, maar ook op de gang van zaken rond de behandeling, de prognose en vooruitzichten en de te verwachten gevolgen voor het dagelijkse leven op kortere en langere termijn.

Aanbevolen wordt om de verpleegkundige een belangrijke rol te laten spelen in de voorlichting over de behandeling en over het omgaan met de beperkingen als gevolg van ziekte en behandeling. Daarnaast is ook een rol weggelegd voor andere professionals met wie de patiënt te maken krijgt.

Naast mondelinge informatie moet ook schriftelijke informatie gegeven worden. Het gebruik van audiocassettes met informatie en moderne ict-technologie kan bijdragen aan verbetering van de informatievoorziening. Deze vormen van aanvullende informatie dienen te worden gegeven ter ondersteuning van de mondelinge voorlichting door de hulpverlener en mag niet als vervanging daarvan dienen.

Omdat niet alle informatie volledig door de patiënt wordt gehoord of onthouden, dient te worden gecontroleerd of de patiënt de informatie daadwerkelijk heeft gekregen en ook heeft begrepen.

De voorlichting is het meest effectief wanneer deze aansluit bij de behoeften van de patiënt. Het gebruik van een gestandaardiseerde kwaliteit van leven lijst voor de screening van aanwezige (somatische en psychosociale) problematiek is behulpzaam voor het opsporen van problemen, en wordt aanbevolen.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Patiëntenvoorlichting betreft niet alleen het geven van informatie aan de patiënt, maar heeft ook betrekking op het beïnvloeden van emoties en houdingen en op veranderen van gedrag. Daarom zijn patiëntenvoorlichting en psychosociale ondersteuning nauw met elkaar verweven. [153](#)

Patiënten die worden behandeld vanwege hoofdhalsskanker ervaren veel psychosociale problemen. Naast vrees voor het hebben en et mogelijk terugkeren van kanker en onzekerheid over het overleven, moeten zij een vaak ingrijpende en mutilerende behandeling ondergaan, die problemen met spreken, eten en het uiterlijk met zich mee kunnen brengen.

Goede ondersteuning blijkt nodig te zijn om hen te helpen zowel psychosociale als lichamelijke problemen te hanteren. [154](#) [155](#) [156](#) Naast ondersteuning door de familie en sociale ondersteuning, blijkt ook kwalitatief goede informatie door de specialist bepalend te zijn voor het rehabilitatieresultaat op langere termijn. [154](#)

Ofschoon patiënten onderling verschillen, blijkt dat de behoefte aan informatie over het algemeen groot, zowel vóór de behandeling, gedurende de behandeling, als in de periode na de behandeling. [157](#) [158](#) [159](#) [160](#) Een grote meerderheid wil veel informatie over hun ziekte. [161](#) [162](#) Meer dan 90% wil geïnformeerd worden over de aard van de ziekte, de kans op genezing en de mogelijke bijwerkingen van de behandeling. [163](#) Patiënten verwachten eerlijke informatie, dus niet alleen positieve, maar ook negatieve informatie. [164](#)

De belangrijkste informatiebron voor patiënten is de specialist. [165](#) Medisch specialisten geven vaak uitgebreid biomedische informatie over diagnostische uitkomsten en behandeling. [166](#) Dit sluit slechts gedeeltelijk aan bij de behoeften van de patiënt. Voor veel patiënten is informatie over prognose, levensvooruitzichten en de gevolgen voor het dagelijks leven op korte en lange termijn belangrijker. [167](#) [168](#) Adequate voorlichting heeft niet alleen betrekking op medische aspecten, maar ook op psychosociale aspecten.

Kwalitatief goede informatie door de specialist blijkt van invloed te zijn op het rehabilitatieresultaat op langere termijn. [154](#) Een communicatiestijl waarbij de arts niet alleen informeert naar lichamelijke klachten, maar ook naar emotionele aspecten, gaat samen met een hogere patiëntentevredenheid en een betere gezondheid. [169](#) Slechte communicatie met hulpverleners kan bij patiënten en hun naaste(n) veel extra stress veroorzaken. [170](#) Bovendien kan gebrekkige communicatie leiden tot een situatie waarin de arts niet goed is geïnformeerd over de aard en de omvang van de problemen van de patiënt.

De behoefte aan informatie verschilt per fase van het ziekte- en behandelingsproces. De mededeling van de diagnose kanker leidt bij patiënten tot meer of minder heftige emotionele reacties. Tijdens een slechtnieuwsgesprek is daarom aandacht voor de emotionele verwerking van belang, waarbij empathie voor de patiënt en het exploreren van zijn of haar gevoelens en verwachtingen belangrijke vormen van steun zijn. [161](#) [171](#) Door de emoties beklijft veel van de gegeven informatie niet bij de patiënt. Daarom is het belangrijk om in latere contacten te verkennen wat patiënt wel of niet begrepen heeft, en de informatie zondig te herhalen. De meeste patiënten staan tijdens het slechtnieuwsgesprek niet open voor informatie over de behandeling. [172](#) Bespreking over behandelopties kan dan ook beter op een ander moment gepland worden. Onderzoek naar voorlichting tijdens de behandeling laat zien dat informatie over de gang van zaken tijdens de behandeling en de gevolgen van de behandeling belangrijk is. Uitgebreide voorlichting over de gang van zaken en de te verwachten bijwerkingen bij radiotherapie blijken belangrijk voor therapietrouw en acceptatie. [173](#) Adequate voorlichting voorafgaand aan de operatie draagt bij tot een duidelijk beeld van wat men van een ingreep kan verwachten en vermindert angstgevoelens. [174](#) Ook informatief contact met een goed gerevalideerde lotgenoot vóór de operatie, in het bijzonder bij grote chirurgische ingrepen, kan de angst doen verminderen. [175](#)

Naast ziekte- en behandelingsgerelateerde factoren, zijn ook andere factoren van invloed op de behoefte aan informatie, zoals mate van aanwezige psychosociale problematiek, opleidingsniveau, culturele achtergrond, persoonlijkheid en persoonlijke voorkeur. [162](#) [176](#) De behoefte aan voorlichting en informatie verschilt dus erg per patiënt. Hulpverleners moeten trachten de problemen van patiënten en de wijze waarop zij met hun problemen omgaan ('coping') in te schatten om daar met hun voorlichting zo goed mogelijk op te kunnen aansluiten. [177](#) Patiëntenvoorlichting is vooral dan effectief, wanneer het aansluit bij de behoeften, de belevingen en de verwerkingsstrategieën van de patiënt.

Er worden hoge eisen gesteld aan de kwaliteit van de communicatie tussen kankerpatiënten en hun hulpverleners. De mondelinge voorlichting van de medisch specialist is over het algemeen de belangrijkste informatiebron.

De kwaliteit van de voorlichting kan bevorderd worden door het gebruik van andere vormen van communicatie. Schriftelijke informatie is een noodzakelijke en effectieve aanvulling op mondelinge voorlichting en is ook van essentieel belang voor de patiënt. [178](#)

Ook het gebruik van audiocassettes kan bijdragen aan de kwaliteit van de voorlichting. Aangevoerd is dat het thuis afluisteren van een audiotape van het eigen slechtnieuwsgesprek bijdraagt aan een beter begrip van de informatie en gevoelens van spanning en angst reduceert. [161](#) [179](#) Ook zijn er aanwijzingen dat audiocassettes met informatie over zelfzorg voor veel voorkomende neveneffecten van chemotherapie leiden tot een verbetering van de zelfzorg en een afname van lichamelijke symptomen en gevoelens van angst. [180](#) [181](#)

Recente studies laten veelbelovende uitkomsten zien over het gebruik van ict-technologie in de voorlichting

en begeleiding van patiënten met kanker in het hoofdhalgebied. [182](#) [183](#)

Andere professionals kunnen ook een belangrijke rol vervullen in de voorlichting. In toenemende mate wordt een deel van de voorlichting rondom de behandeling aan de (oncologie)verpleegkundige overgelaten. Onderzoek laat zien dat voorlichting door verpleegkundigen bijdraagt aan meer kennis, betere zelfzorg en een reductie van gevoelens van angst en depressie en van symptomen samenhangend met chemotherapie of radiotherapie. [184](#) [185](#) [186](#) Daarnaast vinden patiënten het relatief gemakkelijk om met een verpleegkundige hun psychosociale problemen te bespreken. [187](#) Patiënten met kanker in het hoofdhalgebied krijgen tijdens hun behandeling ook regelmatig te maken met andere professionals, zoals een fysiotherapeut, logopedist, diëtist, en ook deze professionals hebben een belangrijke taak in de voorlichting.

Het bespreekbaar maken van psychosociale problemen is geen gemakkelijke opgave. Artsen blijken in veel gevallen verhoogde niveaus van psychosociale spanningen onvoldoende te onderkennen. [188](#) [189](#) Patiënten voelen zich vaak beschroomd om hun zorgen tegen hun specialist te uiten en wachten af tot de arts hen daartoe uitnodigt, terwijl de meeste artsen het aankaarten van psychosociale klachten als verantwoordelijkheid van de patiënt beschouwen. [187](#) Systematische screening met behulp van een gevalideerde vragenlijst zou in de praktijk behulpzaam kunnen zijn om artsen opmerkzaam te maken op het eventueel aanwezig zijn van psychologische problemen. (190) Standaard gebruik van een gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven-vragenlijst blijkt de poliklinische communicatie tussen arts en patiënt te kunnen verbeteren en zodanig te structureren dat relevante onderwerpen vaker worden besproken. [191](#) [192](#)

Het betrekken van de naasten bij de voorlichting is zinvol, omdat vaak blijkt dat de voorlichting die bij 'slecht-nieuwsgesprekken' wordt gegeven, niet volledig door de patiënt wordt gehoord of onthouden. Partners hebben zelfs meer behoefte aan informatie dan patiënten, vooral aan psychosociale informatie. [153](#) Ook kunnen de naasten zich een beter beeld vormen van wat de patiënt bij de behandeling te wachten staat, als zij dit uit de eerste hand hebben gehoord. Dit leidt vaak tot meer begrip en tot betere ondersteuning. [153](#) [193](#)

Conclusies:

Aandacht voor psychosociale aspecten, naast aandacht voor medische aspecten in de patiëntenvoorlichting, gaat samen met een grotere patiëntentevredenheid, minder gevoelens van angst en spanning, betere therapietrouw en een hogere kwaliteit van leven.

Niveau 2: B De Boer [154](#), Detmar [167](#), Lee [168](#), Stewart [169](#), Fallowfield [170](#), Fieler [173](#), Glavessevich [174](#)

Gestructureerde schriftelijke informatie, als aanvulling op mondelinge informatie, bevordert het begrip van de patiënt en heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven.

Niveau 3: C Van Wersch [178](#), Pruyn [192](#)

Het gebruik van audiotapes in de patiëntenvoorlichting bevordert het begrip van de patiënt en heeft een gunstige invloed op de kwaliteit van leven.

Niveau 2: B Ellis [161](#), Ong [179](#)

Patiëntenvoorlichting door verpleegkundigen is effectief in het bevorderen van zelfzorg en het verminderen van lichamelijke symptomen en gevoelens van angst en spanning.

Niveau 3: C Badger [184](#), Benor [185](#), Rawl [186](#)

Het gebruik van een gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven- vragenlijst blijkt de poliklinische communicatie tussen arts en patiënt te kunnen verbeteren en zodanig te structureren dat relevante onderwerpen vaker worden besproken.

Niveau 2: B Detmar [191](#)

Overwegingen:

Zorg houdt onder meer psychosociale ondersteuning en voorlichting in. Deze zorg moet worden verleend als integraal onderdeel van de behandeling en moet net zo vanzelfsprekend zijn als de medische behandeling (Pruyn, 1995). Het recht op informatie gaat twee partijen aan. De Wet op Geneeskundige Behandelingsovereenkomst ([WGBO](#)) geeft aan dat de informatie ook aan de patiënt moet worden gegeven en dus wordt een actieve opstelling van de hulpverlener verwacht. In dat kader past het om na te gaan of de patiënt de aangeboden informatie ook heeft begrepen (Kee, 1997).

Om te voorkomen dat voorlichtingsmateriaal niet optimaal wordt benut, moet de procedure van het geven van voorlichting een vaste plaats krijgen in de organisatie en/of de praktijkvoering. [153](#) [194](#)

Behalve met artsen en verpleegkundigen krijgen patiënten tijdens de behandeling ook te maken met verschillende andere zorgverleners. Ook deze professionals hebben een taak in de voorlichting en de begeleiding.

Samenvatting

Aanbevelingen:Samenvatting aanbevelingen therapie hypofarynxcarcinoom

Locatie	T-N stadium	Therapie van voorkeur
Hypopharynxachterwand	T1T2N0N+ < 3 cm	Primaire RT tumor en hals beiderzijds; electief level II t/m IV en retropharyngeale lymfklieren (T1 conventioneel; T2 geaccelereerde fractionering of hyperfractionering).
Laterale en mediale wand sinus piriformis	T1T2N0N+ < 3cm	Primaire RT en hals beiderzijds; electief level II t/m IV en level VI (T1 conventioneel; T2 geaccelereerde fractionering of hyperfractionering).
Overige locaties	T1T2N0N+ < 3cm	RT tumor en halslymfklieren beiderzijds; electief level II t/m IV, retropharyngeale lymfklieren bij postcricoïdcarcinoom, level VI bij postcricoïdcarcinoom en sinus piriformis met apexlocalisatie; conventionele fractionering bij T1; geaccelereerde fractionering of hyperfractionering bij T2.
Alle locaties	T1T2N2bulky, N3	Halsklierdissectie voorafgaand aan RT; RT van primaire tumor en hals beiderzijds. Bij extranodale groei en/of irradicale resectie postoperatieve chemoradiatie (< 60(70) jaar; WHO 0-1). Bij N3 is postoperatieve chemoradiatie sterk te overwegen. In andere gevallen conventioneel gefractioneerd bij T1 en alternatieve fractionering bij T2.
Alle locaties	T3T4 any N	Chemoradiatie bij patiënten ≤ 60(70) jaar en WHO 0-1. Geaccelereerde RT of hyperfractionering > (60)70 jaar. Halsklierdissectie 6-8 weken post-RT altijd bij persisterende of progressieve restklieren en sterk te overwegen bij initiëel N3.
Alle locaties	T4 afunctionele larynx	Chirurgie en postoperatieve (chemo)radiatie.

Alle locaties	Irresectabel T en/of N	Chemoradiatie ≤ 60(70) jaar en WHO 0-1; geaccelereerde RT of hyperfractionering >(60) 70 jaar. Halsklierdissectie post-RT op indicatie bij CR van primaire tumor.
Alle locaties	palliatief	Palliatieve RT of Methotrexaat of expectatief.

Literatuurbespreking:T1T2N0 hypofarynxcarcinoom

Aanbevelingen (zie ook [aanbeveling lymfklieren](#))

- De voorkeur gaat uit naar één en dezelfde behandelingsmodaliteit voor tumor en lymfklieren met de beste functionele resultaten.
- Indien gekozen wordt voor radiotherapie, wordt bij T1N0 tumoren een conventioneel fractioneringsschema geadviseerd. Bij T2N0 tumoren wordt geaccelereerde fractionering of hyperfractionering geadviseerd. Bijvoorbeeld 68-70 Gy in fracties van 2 Gy, 6 fracties per week in 38-40 dagen. Of een concomitant boost techniek: 72 Gy in fracties van 1.8 Gy voor de grote velden en de laatste 12 dagen 2e dagfractie van 1.5 Gy voor de boost; TBD van 40 dagen. Hyperfractionering bestaande uit 2 fracties van 1.2 Gy per dag, 5 dagen per week, cumulatieve dosis van 81.6 Gy in 46 dagen. Of 80.5 Gy in 47 dagen met 2 dd 1.15 Gy.
- Er is altijd een indicatie voor electieve behandeling van de hals beiderzijds.

T3T4N0 hypofarynxcarcinoom

Aanbevelingen

- Bij T3T4N0 hypofarynxcarcinomen gaat de voorkeur uit naar een orgaansparende behandeling. Dit zal veelal een niet-chirurgische behandeling zijn.
- Voor patiënten van 60 jaar of jonger en een Karnofsky score van tenminste 80% of WHO 0-1 gaat de voorkeur uit naar chemoradiatie. Tussen de 60 en 70 jaar kan chemoradiatie worden overwogen. Aanbevolen wordt concomitante platinumbevattendechemotherapie (voorkeur cisplatinum) en conventioneel gefractioneerde radiotherapie. Het meest gebruikte schema is cisplatinum 100 mg/m² in week 1,4 en 7 van een conventioneel bestralingsschema (70 Gy in fracties van 2 Gy, 5 fracties per week in 7 weken).
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar en patiënten waarbij chemotherapie gecontraïndiceerd is, wordt gekozen voor een geaccelereerd fractioneringsschema of hyperfractionering. Zie voor schema's paragraaf T1T2N0.
- Er is altijd een indicatie voor electieve behandeling van de hals beiderzijds.
- Voor T4 tumoren met diepe infiltratie in de weke delen en/of uitgebreide kraakbeenaantasting, waarbij de kans op functiebehoud na een niet-chirurgische orgaansparende behandeling gering is, bestaat de behandeling bij voorkeur uit chirurgie gevolgd door (chemo)radiatie.
- In geval van irresectabiliteit gaat de voorkeur uit naar chemoradiatie voor patiënten met een goede Karnofsky score en jonger dan 60; en kan chemoradiatie worden overwogen voor patiënten van 60-70 jaar met een goede algemene conditie.

T1-T4N+ hypofarynxcarcinoom

Aanbevelingen (zie ook [aanbevelingen lymfklieren](#))

- Voor T1T2N+ met lymfkliermetastasen kleiner dan 3 cm en geen uitgebreide klierpakketten is de behandeling als bij T1T2N0. In geval van primaire radiotherapie wordt bij T1N+ gekozen voor conventionele fractionering (70 Gy in 7 weken) en voor T2N+ voor geaccelereerde fractionering of hyperfractionering.
- In geval van T1T2N3, of uitgebreide N2 hals (m.n. grote klierpakketten en/of meerdere lymfklieren groter dan 3 cm) gaat de voorkeur uit naar primaire radiotherapie van de tumor voorafgegaan door een halsklierdissectie. Bij extra-nodale groei is er een indicatie voor postoperatieve chemoradiatie en bij een N3 hals is dit sterk te overwegen (zie indicaties postoperatieve RT).
- Bij T3T4N+ gaat de voorkeur uit naar chemoradiatie voor patiënten jonger dan 60 jaar met een goede Karnofsky score en kan overwogen worden voor patiënten van 60-70 jaar. Als alternatief voor chemoradiatie kan gekozen worden voor geaccelereerde fractionering of hyperfractionering. Bij persistente of progressieve restlymfklieren 6-8 weken na beëindigen chemoradiatie en een

- complete remissie van de primaire tumor volgt een (selectieve) halsklierdissectie. Bij een initiële N3 hals en complete remissie van de primaire tumor, dient een geplande (selectieve)halsklierdissectie ook bij complete remissie van de hals sterk te worden overwogen.
- T4N+ met uitgebreide tumorinfiltratie van de weke delen en/of affunctionaliteit van de larynx komen in aanmerking voor chirurgie van de primaire tumor en een halsklierdissectie gevolgd door (chemo)radiatie.
 - Voor irresectabele tumoren of irresectabele lymfkliermetastasen gaat de voorkeur uit naar chemoradiatie bij patiënten jonger dan 60 jaar en kan worden overwogen voor patiënten tussen de 60 en 70 jaar met een goede Karnofsky score. Zonodig gevolgd door halsklierdissectie bij persisterende restklieren of initiëel N3 en complete remissie van de primaire tumor.

Lymfklieren (N0 en N+) bij hypofarynxcarcinoom

Aanbevelingen

- Er is altijd een indicatie voor electieve behandeling van de halslymfklieren beiderzijds.
- T1-4N0N1: levels II t/m IV beiderzijds; level VI bij het sinus piriformiscarcinoom met apexlocalisatie en het postcricoïdcarcinoom; retropharyngeale lymfklieren bij het pharynxachterwand- en het postcricoïdcarcinoom.
- T1-4N2-3: levels I t/m V voor de N+ hals; levels II t/m IV voor de N0 hals; level IB bij tumoruitbreiding in de oropharynx of lymfkliermetastase(n) van > 3 cm in level IIa; level VI bij het sinus piriformiscarcinoom (mn apex) en het postcricoïdcarcinoom en bij elke tumoruitbreiding in de oesophagus. Retropharyngeale lymfklieren beiderzijds bij pharynxachterwandtumoren, postcricoïdcarcinoom en ipsilateraal bij N2-N3.
- Een halsklierdissectie na (chemo)radiatie is altijd geïndiceerd bij persisterende of progressieve restlymfklieren (palpatie of radiodiagnostisch) 6-8 weken na radiotherapie en wordt sterk aanbevolen bij een initiële N3 hals. Mits complete remissie van de primaire tumor.

Postoperatieve radiotherapie bij hypofarynxcarcinoom

Aanbevelingen

- Harde criteria voor postoperatieve radiotherapie zijn: 2 of meer lymfkliermetastasen, microscopisch irradicale resectie (resectiemarge kleiner dan 1mm), lymfkliermetastase(n) met extranodale groei; lymfkliermetastase(n) van > 3 cm in grootte.
- Zachte criteria voor postoperatieve radiotherapie, waarbij radiotherapie overwogen moet worden, zijn perineurale groei en T3 en T4 tumoren en krappe resectiemarges (1-5 mm).
- Bij een intermediair risico op een locoregionaal recidief (T3, T4 met resectiemarge van > 5mm, perineurale groei, 2 of meer lymfkliermetastasen zonder extranodale groei, lymfkliermetastase(n) van > 3 cm in grootte, maar geen N3) is de aanbevolen dosis tenminste 56 Gy met een conventioneel fractioneringsschema.
- Patiënten met een T1-T4 tumor met een krappe resectiemarge van 1-5 mm ('zacht criterium' voor postoperatieve RT) vallen volgens de nieuwe indeling in RPA-klasse 2 en 3 (high en very high risk) en niet meer in de intermediaire risicogroep, zoals gebruikt in de oropharynx-mondholtecarcinoomrichtlijn. Voor deze groep wordt postoperatieve radiotherapie tot een cumulatieve dosis van 66 Gy met een conventioneel fractioneringsschema geadviseerd.
- In geval van positieve resectiemarges van < 1mm en/of extra-nodale groei van een of meer lymfkliermetastasen is er een indicatie voor postoperatieve chemoradiatie voor patiënten van 60 jaar of jonger. Tussen de 60 en 70 jaar is chemoradiatie te overwegen voor patiënten met een goede Karnofsky score. De radiotherapie dosis is (60)66 Gy in fracties van 2 Gy, 5 maal per week. De voorkeur gaat uit naar cisplatinum 100 mg/m² in week 1,4 en 7. Patiënten ouder dan 70 jaar en patiënten, waarbij chemotherapie is gecontraïndiceerd worden bestraald met een conventioneel fractioneringsschema tot een cumulatieve dosis van 66 Gy.
- Ook bij N3 moet chemoradiatie sterk worden overwogen en in ieder geval een dosis van 66 Gy worden gegeven.
- Het interval tussen chirurgie en start radiotherapie dient zo kort mogelijk te zijn; radiotherapie start bij voorkeur binnen 6 weken na chirurgie.
- Er is nog geen plaats voor postoperatieve alternatieve fractioneringsschema's buiten trialverband.

Tabellen Fractionering (zie [bijlage 17](#)) en Chemoradiatie (zie [bijlage 18](#)).

Follow-up

Aanbevelingen:

Controleschema follow-up

	1e jaar	2e jaar	3e jaar	4e jaar	5e jaar
Interval in maanden	2 - 3	3	4 - 6	6	6

Het is wenselijk dit controleschema te handhaven totdat nieuwe gegevens beschikbaar zijn. Een jaarlijkse of halfjaarlijkse X-thorax lijkt niet zinvol.

Literatuurbespreking:

Wetenschappelijke onderbouwing

Het controleren van een patiënt na behandeling met curatieve intentie van een hypofarynxcarcinoom heeft de volgende doelen:

- vroegtijdig opsporen van een lokaal en/of regionaal recidief om een nieuwe curatieve of minstens levensverlengende behandeling in te stellen;
- psychosociale begeleiding (zie hoofdstuk Psychosociale hulpverlening);
- behandeling en registratie van acute en late bijwerkingen en complicaties van de therapie;
- begeleiding van en anticipatie op revalidatie na behandeling;
- vroegtijdig signaleren van metastase(n) op afstand;
- vroegtijdig signaleren van een tweede primaire tumor in het hoofd-halsgebied, de slokdarm of de lagere luchtwegen;
- evaluatie van het eigen therapeutisch handelen (kwaliteitscontrole).

De waarde van follow-up voor de vroegtijdige behandeling van een lokaal en/of regionaal recidief hangt af van de volgende parameters:

- bestaan van een nieuwe curatieve of levensverlengende behandeling;
- recidief moet een betere prognose hebben bij vroegere ontdekking;
- recidief frequentie moet niet te laag zijn;
- patiënt moet in staat zijn de recidief behandeling te ondergaan en deze ook willen ondergaan;
- beschikbaarheid van een diagnostische test met idealiter de volgende kenmerken: een hoge sensitiviteit en specificiteit, weinig belastend voor de patiënt, betaalbaar en in staat een asymptomatisch recidief te herkennen.

De effectiviteit van follow-up wordt vooral bepaald door de resterende mogelijkheden van behandeling van een lokaal of regionaal recidief.

Het uitgangspunt bij de huidige schema's is de veronderstelling dat regelmatige controles bijdragen aan een betere levensverwachting. De prognostische relevantie van de schema's bij het hypofarynxcarcinoom is echter niet in gerandomiseerde studies onderzocht.

Bij lokale en/of regionale recidieven van patiënten, die in eerste instantie alleen met radiotherapie of beperkte chirurgie zijn behandeld, bestaan vaak nog curatieve mogelijkheden. Bij patiënten, die echter reeds een combinatiebehandeling van radiotherapie en uitgebreide chirurgie hebben ondergaan, is de prognose in het algemeen slecht. Ook bij tweede primaire tumoren in het hoofd-halsgebied speelt de eerder gegeven behandeling een belangrijke rol bij de te bereiken curatiekansen. Wanneer tijdens de follow-up metastase(n) op afstand worden ontdekt, is de prognose meestal infaust.

Frequentie en duur controle

In de literatuur bestaat geen consensus over de frequentie en de duur van de controles. De duur van de follow-up varieert van vijf jaar tot levenslang. In de periode met de hoogste recidiefkans, de eerste twee tot drie jaar, vindt intensieve controle plaats. Ook de frequentie van follow-up varieert aanzienlijk, bijvoorbeeld

in het eerste jaar van 6 tot 12 keer per jaar. Slechts een aantal studies behandelt dit onderwerp, maar deze zijn louter beschrijvend. [605](#) [606](#) [607](#) [608](#) [609](#) [610](#) [611](#) In Nederland bestaat min of meer overeenstemming over de duur en de frequentie van de controles na een in opzet curatieve behandeling van een hypofarynxcarcinoom.

De oorspronkelijke tumorlokalisatie, de TNM-classificatie en de aard van de behandeling hebben geen invloed op het controleschema. Op grond van de literatuur lijkt het verantwoord de controles uit te voeren volgens onderstaand schema en de periode van vaste controles na vijf jaar te beëindigen.

Controleschema follow-up

	1e jaar	2e jaar	3e jaar	4e jaar	5e jaar
Interval in maanden	2 - 3	3	4 - 6	6	6

Conclusies:

Het lijkt verantwoord de periode van vaste controles vijf jaar na de diagnose van de indextumor te beëindigen.

[Niveau 4](#): D

Overwegingen:

Vanwege het ontbreken van gegevens over de doelmatigheid van het gebruikelijke controleschema kan men hiervan afwijken indien hiertoe noodzaak bestaat.

Hyperthyreoïdie

Aanbevelingen:

Het is aan te bevelen om bij alle patiënten bij wie de schildklier geheel of gedeeltelijk in het bestralingsveld heeft gelegen **regelmatig** (bijvoorbeeld elke 6 maanden) de schildklierfunctie gedurende de gehele follow-up periode te controleren.

Literatuurbespreking:

Hypothyreoïdie, klinisch of subklinisch, is een frequent voorkomende complicatie bij de behandeling van hypofarynxtumoren. In de recente literatuur varieert de incidentie van hypothyreoïdie van 15-45%. [612](#) [613](#) [614](#) Een multivariate analyse bij 221 patiënten naar mogelijke risicofactoren voor het optreden van hypothyreoïdie liet zien dat hoge bestralingsdosis, het niet uitblokken van de schildklier in het bestralingsveld, de combinatie van radiotherapie en halschirurgie en de duur van de follow-up significante parameters waren. [612](#) Op grond hiervan lijkt het nuttig de schildklierfunctie regelmatig te controleren.

Conclusies:

Bij de behandeling van hypofarynxcarcinomen treedt regelmatig hypothyreoïdie op bij patiënten bij wie de schildklier geheel of gedeeltelijk in het bestralingsveld heeft gelegen.

[Niveau 3](#): C Grande [612](#), Tell [614](#)

Lokaal recidief diagnostiek en behandeling

Aanbevelingen:

Alleen in geval van klinische consequenties, dient bij verdenking op een recidief/residu hypofarynxcarcinoom een faryngoscopie met het nemen van bipten verricht te worden.

Alleen in geval van klinische consequenties, dient bij verdenking op een regionaal recidief hypofarynxcarcinoom een cytologische punctie verricht te worden.

Bij verdenking op de aanwezigheid van residu tumor bij het hypofarynxcarcinoom, dient een FDG-PET niet eerder dan drie maanden na radiochemotherapie verricht te worden.

Bij moeizame differentiatie tussen radiatie-effect en recidief/residu hypofarynx-carcinoom kan FDG-PET mogelijk gebruikt worden om patiënten te selecteren waarbij kan worden afgezien van faryngoscopie. Het lijkt verantwoord om bij een negatieve FDG-PET een expectatief beleid te voeren.

Het lijkt verantwoord bij een oorspronkelijk aanwezige lymfklier <3cm met een negatieve FDG-PET na radicale radiotherapie af te zien van aanvullende chirurgie van de hals.

Literatuurbespreking:

Inleiding

Een recidief betekent het opnieuw optreden van tumor na het vaststellen van een complete remissie. Van een residu wordt gesproken wanneer er door de primaire behandeling geen complete remissie bereikt wordt of indien zich binnen vier weken na behandeling tumorgroei voordoet. [569](#)

De gouden standaard om een recidief of residu vast te stellen blijft een pathologische bevestiging.

Analyse van afwijkingen heeft alleen zin als daar ook therapeutische consequenties aan verbonden zijn. Patiënten met een tumor die ten tijde van de primaire behandeling als irresectabel is beoordeeld, zullen zelden bij een recidief alsnog operabel zijn. Als in die omstandigheid curatieve radiotherapie, al of niet in combinatie met chemotherapie, heeft plaatsgevonden, zal herbestraling geen optie zijn bij het optreden van een locoregionaal recidief binnen 1 jaar. Bij het verrichten van een analyse naar recidief/residu van de tumor is daarom terughoudendheid met diagnostiek geboden indien tevoren vaststaat dat geen behandeling kan volgen. (Hippocrates)

De resultaten van behandeling voor het recidief hypofarynxcarcinoom zijn over het algemeen zeer matig. [569](#) [570](#) Gilbert and Kagan combineerden de resultaten van 26 studies bij hoofd-halstumoren gepubliceerd tussen 1967 en 1972 waarbij een 'salvage rate' (niet nader gedefinieerd) van 16% werd behaald voor de behandeling van het locoregionaal recidief. [571](#) In een meta-analyse door Goodwin (32 gepubliceerde studies) was de 5-jaarsoverleving onder 1080 patiënten met recidief tumor van de bovenste luchtweg 39%; de 5-jaarsoverleving voor het recidief farynxcarcinoom bedroeg 26% (alle subsites n=266). [572](#) Voor het recidief hypofarynxcarcinoom alleen rapporteerden andere auteurs een 5-jaarsoverleving van 18-23%. [570](#) [573](#) [574](#)

De in Nederland tot nu toe algemeen geaccepteerde methode van follow-up voor het hypofarynxcarcinoom is een regelmatige controle bestaande uit anamnese en lichamelijk onderzoek. Bij verdenking op hernieuwde tumorgroei is verder onderzoek geïndiceerd. Er bestaat geen bewijs over de zinvolheid van het routinematig verrichten van verder onderzoek na behandeling om een recidief/residu vast te stellen. De exacte rol van radiologisch en/of nucleair geneeskundig onderzoek in de follow-up is onderwerp van discussie en onderzoek. CT kan mogelijk een recidief eerder aantonen dan klinisch onderzoek; [575](#) met name PET lijkt hier een belangrijke rol te kunnen spelen. [576](#) [577](#) [578](#) [579](#) [580](#) [581](#) [582](#) [583](#) Mogelijk is PET-CT accurater dan PET of CT alleen. [584](#) FDG-PET is wellicht ook superieur aan CT en MRI bij de beoordeling op het bestaan van een recidief van de primaire tumor. [585](#) [586](#) Een prospectief onderzoek naar de waarde van PET bij de diagnostiek van het recidief larynxcarcinoom is recent in Nederland gestart. [587](#) Specifiek onderzoek over PET bij het hypofarynxcarcinoom is niet voorhanden.

Na hooggedoseerde radiotherapie, eventueel gecombineerd met chemotherapie, kan de differentiatie

tussen radiatie-effect en residu/recidief van de tumor moeizaam zijn.⁵⁸⁸ Daarbij moet een verhoogde kans op bijwerkingen ten gevolge van een onnodig bipt worden afgewogen tegen het ontdekken van een behandelbaar residu/recidief.

De waarde van onderzoek voorafgaand aan de primaire behandeling om de kans op een lokaal recidief te kunnen voorspellen is onderwerp van studie. Prospectief onderzoek hierover is nog schaars. Het volume van de primaire tumor of de mate van FDG-opname door de primaire tumor (SUV waarde) voorafgaand aan de primaire behandeling hebben mogelijk een voorspellende rol. ^{580 589 590 591 592}

Verdenking op recidief na chirurgie

Tijdens follow-up kunnen pijn, oorpijn, stridor, foetor, lokale of regionale zwelling of verslechtering c.q. optreden van slik- of stemproblemen tekenen van een lokaal recidief zijn. Wanneer slikklachten op de voorgrond staan kan onderscheid tussen een farynxstenose en recidief lastig zijn. Indien bij lichamelijke onderzoek een klinisch sterk verdachte laesie, zoals bij een toenemend oedeem, bij een locale ulceratie of bij veranderende beweeglijkheid van de larynx wordt waargenomen, zal een faryngoscopie met gerichte biopsiën worden verricht. Indien een verdachte zwelling in de hals ontstaat is een diagnostische cytologische punctie aangewezen.

Residu/recidief na radiotherapie al of niet in combinatie met chemotherapie

Na hooggedoseerde radiotherapie, eventueel gecombineerd met chemotherapie, kan de differentiatie tussen radiatie-effecten en residu/recidief van de primaire tumor moeilijk zijn. De bij verdenking op recidief genoemde symptomen kunnen ook passen bij effecten van radiotherapie. Persisterende afwijkingen kunnen slecht te duiden zijn. Om te trachten deze differentiatie te maken wordt doorgaans een faryngoscopie met het nemen van bipten onder narcose verricht. Helaas worden dan ook veel onnodige faryngoscopieën verricht met het bijkomend risico op verergering van de postradiatie-effecten.

⁵⁸⁸ FDG-PET kan hier mogelijk behulpzaam zijn bij de indicatiestelling; bij een negatieve FDG-PET is er een hoge kans (negatief voorspellende waarde: 98-100%) dat geen tumor aanwezig is en kan de faryngoscopie achterwege gelaten worden. ^{585 586 592 594 595} In geval van een positieve scan dient, gezien de matige positief voorspellende waarde (55-69%) een histologische bevestiging plaats te vinden. Ook ten aanzien van restafwijkingen in de hals en de overweging van een aanvullende chirurgische interventie van de hals, lijkt een negatieve FDG-PET een goede voorspellende waarde te hebben bij een rest < 3cm (negatief voorspellende waarde: 97-100%). ^{596 597} Een positieve scan verdient, gezien de matige positief voorspellende waarde (55-95%), ook hier een nadere histologische bevestiging. Het tijdstip van de FDG-PET lijkt niet eerder dan 6-8 weken en waarschijnlijk minimaal 12 weken na de bestraling te moeten plaatsvinden. ^{580 586 596 597 598 599 600}

Indien een verdachte zwelling in de hals ontstaat of indien er progressie van reeds in de hals aanwezige afwijkingen is, is een cytologische punctie hiervan aangewezen. Deze punctie dient niet eerder dan twee maanden na de bestraling plaats te vinden.

Verdere diagnostiek na vaststellen van een behandelbaar recidief/residu

De kans op het aanwezig zijn van metastasen op afstand na vaststellen van recidief/residu tumorgroei is >10%. Aanvullend onderzoek is dan ook geïndiceerd door middel van CT-thorax. (601) FDG-PET kan mogelijk extra informatie geven. ^{599 600 602} Hiernaast zijn de voor een primaire tumor gebruikelijke onderzoeken aangewezen.

Radicale behandeling van een recidief/residu

Na radiotherapie, al of niet in combinatie met chemotherapie, is chirurgie de eerste keuze van behandeling; na chirurgie als enige modaliteit is radiotherapie eerste keus eventueel in combinatie met chirurgie. Voor zorgvuldig geselecteerde patiënten voor wie chirurgie geen optie is, kan na (chemo)radiatie reïrradiatie eventueel in combinatie met chemotherapie overwogen worden. ^{603 604} In de overige gevallen rest een palliatieve behandeling.

Conclusies:

Er is nog geen klinisch bruikbaar voorspellend onderzoek voor het ontstaan van een lokaal recidief/residu van het hypofarynxcarcinoom.

Niveau 3: C Mukherji⁵⁹⁰, Schwartz⁵⁹¹

Het onderscheid tussen recidief/residu hypofarynxcarcinoom en effecten van chirurgie en/of radiotherapie kan moeilijk zijn.

Niveau 4: D Brouwer ⁵⁸⁸

Bij verdenking op een recidief/residu hypofarynxcarcinoom wordt doorgaans een faryngoscopie met het nemen van bipten onder narcose verricht.

Niveau 4: D

Bij verdenking op een regionaal recidief hypofarynxcarcinoom wordt doorgaans een cytologische punctie verricht. Deze geschiedt bij voorkeur niet eerder dan twee maanden na de bestraling.

Niveau 4: D

FDG-PET kan mogelijk gebruikt worden om bij verdenking op een regionaal recidief hypofarynxcarcinoom patiënten te selecteren waarbij kan worden afgezien van faryngoscopie.

Niveau 3: C Lonneux ⁵⁸⁶

Een negatieve FDG-PET scan heeft een hoge voorspellende waarde voor de afwezigheid van locale of regionale tumorgroei bij een oorspronkelijke klier < 3 cm.

Niveau 3: C Lonneux ⁵⁸⁶, Terhaard ⁵⁹⁵, Porceddu ⁵⁹⁶, Yao ⁵⁹⁷

Als FDG-PET wordt verricht voor de vraagstelling of de aanwezigheid van residu tumor waarschijnlijk is na radiochemotherapie voor het hypofarynxcarcinoom, lijkt de minimale termijn om dit onderzoek te verrichten drie maanden na de laatste bestraling.

Niveau 3: C Lonneux ⁵⁸⁶, Ryan ⁶⁰⁰

De plaats van CT, MRI en PET in de follow-up bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom verdient nader onderzoek.

Niveau 4: D

Overwegingen:

In de klinische praktijk bestaat, als een verdere curatieve ingreep mogelijk is, soms de behoefte nadere ondersteuning te verkrijgen over de noodzaak een scopie onder narcose te verrichten met gerichte biopsiën om residu/recidief aan te tonen. Alle centra die hoofd-halstumoren behandelen hebben mogelijkheden om FDG-PET te laten verrichten.

Metastasen diagnostiek

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Halskliermetastasen

Aanbevelingen:

Bilaterale stadiëring van de hals met behulp van beeldvormende technieken is bij alle patiënten met een hypofarynxcarcinoom geïndiceerd.

Voor de regio's I-VI heeft echografie met cytologische punctie de voorkeur.

De werkgroep adviseert om echografie met cytologische puncties bij voorkeur te verrichten in een centrum, het liefst uitgevoerd door een radioloog met ervaring hierin.

Voor de beeldvorming van retrofaryngeale lymfklieren is CT en/of MRI noodzakelijk.

De werkgroep adviseert om een punctie uit te voeren bij lymfklieren met korte as diameter vanaf 5 mm. Indien vanwege het hoge aantal lymfklieren tot selectie voor een punctie moet worden overgegaan, worden in ieder geval lymfklieren in de eerste klierstations gepuncteerd.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Prognose en behandeling van patiënten met een hypofarynxcarcinoom worden in belangrijke mate bepaald door de lymfklierstatus. Optimale diagnostiek naar halskliermetastasering is daarom belangrijk. Alleen palpatie van de hals is onvoldoende betrouwbaar. ^{55 56 57} Naast de veel gebruikte technieken als echografie met cytologische punctie, (spiraal)-CT en MRI kan ook gebruik gemaakt worden van PET en PET-CT. De schildwachtklierprocedure is nog experimenteel en bij het hypofarynxcarcinoom slechts zeer beperkt toegepast. ⁵⁸ Deze diagnostische modaliteiten voor de detectie van halskliermetastasen zijn in technisch opzicht aanzienlijk verbeterd. Toch blijkt dat de kleine, prognostisch belangrijke halskliermetastasen, vaak niet kunnen worden gedetecteerd.

Wetenschappelijke onderbouwing

CT en MRI

Beide modaliteiten kunnen zowel de primaire tumor als de regionale halsklieren in beeld brengen. Subdigastrische lymfklieren met een minimale diameter van 11 mm en lymfklieren op andere lokaties met een minimale diameter van 10 mm of met aanwezigheid van centrale necrose dienen als suspect te worden geclassificeerd. Het grootte-criterium blijft echter controversieel. Het is gebleken dat bij histologisch onderzoek wel degelijk tumorcellen kunnen worden aangetroffen in, wat betreft grootte, niet verdachte lymfklieren. Deze lymfklieren worden dus niet als suspect herkend bij CT- of MRI-onderzoek. De sensitiviteit van CT en MRI is daardoor relatief laag (50-80%); dit geldt met name voor de klinische N0-hals waarbij er grote verschillen in deze percentages worden genoemd in de verschillende publicaties. ^{59 60 61 62} De sensitiviteit en specificiteit van CT en MRI zijn beide laag en verschillen onderling weinig. ^{63 64 65} Het criterium 'centrale necrose' is minder belangrijk omdat centrale necrose meestal wordt gezien in lymfklieren groter dan 10 mm. Deze lymfklieren zijn al op grond van het grootte-criterium verdacht voor metastase en dienen voor cytologische bevestiging gepuncteerd te worden.

Echografie met punctie

Met de introductie van echografisch onderzoek gecombineerd met echografisch geleide cytologische punctie is een methode gevonden die zowel een hoge sensitiviteit als een hoge specificiteit biedt. De sensitiviteit in de N0-hals varieert van 25% tot 73%, afhankelijk van de patiëntenpopulatie en de onderzoeker; de specificiteit is 100%. ^{66 67 68 69 70 71 72 73} Uitgaande van de minimale axiale diameter is aangetoond dat de kans op metastasen toeneemt met de grootte van de lymfklier. ⁶¹ Een cytologische

punctie van kleine lymfklieren kan de sensitiviteit verhogen. ⁷⁴ Voor een optimale sensitiviteit dient men te punteren uit de grootste lymfklieren in het eerste lymfklierstation, eventueel ook aan de contralaterale zijde van de hals in het eerste lymfklierstation.

Voor een optimale sensitiviteit dienen lymfklieren vanaf 4 mm in de subdigastrische regio en 3 mm elders, te worden gepuncteerd. Omdat deze expertise niet overal aanwezig is, adviseert de werkgroep een punctie bij lymfklieren vanaf 5 mm.

Indien vanwege het hoge aantal lymfklieren tot selectie moet worden overgegaan, dienen in ieder geval de grootste lymfklieren in de eerste klierstations te worden gepuncteerd. Hiernaast is, in verband met eventuele radiotherapie, voor de instelling van het radiotherapieveld, beoordeling door middel van een cytologische punctie van de laagst gelegen afwijkende lymfklier in de hals noodzakelijk. Onder de laagst gelegen vergrote lymfklieren in de hals wordt verstaan lymfklieren in regio IV, V of VI. Onderzoek van de vergrote lymfklieren in de laagjugulaire (regio IV) en paratracheale (regio VI) is verder belangrijk aangezien de aanwezigheid van metastasen in de regio's risicofactoren zijn voor metastasen op afstand, bijvoorbeeld pulmonaal. ^{75 76}

PET

Positronemissietomografie met fluor-18-deoxyglucose (FDG-PET) kan lymfkliermetastasen detecteren. (77) Helaas is de sensitiviteit van FDG-PET bij de N0-hals laag ^{78 79}. PET heeft op dit moment geen meerwaarde boven de hierbovengenoemde beeldvormende technieken en heeft als nadeel dat het geen anatomische informatie geeft. PET-CT geeft deze anatomische informatie wel en zou voor de detectie van halskliermetastasen mogelijk betrouwbaarder zijn dan CT. ⁸⁰ Opgemerkt dient te worden dat in de gerapporteerde PET en PET-CT studies bijna uitsluitend patiënten met een mondholte/orofarynxcarcinoom geïnccludeerd zijn.

Techniek CT en MRI

De techniek en uitvoering van CT en MRI wordt besproken in het hoofdstuk '[Beeldvormende diagnostiek van de primaire tumor](#)'.

Techniek echografie met punctie

Voor de detectie van lymfkliermetastasen dient bilateraal in de hals regio I t/m VI te worden onderzocht (regio-indeling volgens de American Academy of Otolaryngology, zie bijlage 3). ⁸¹

Echografisch onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van een hoog frequente 'linear array' transducer van ten minste 7,5 MHz.

In geval van een negatieve hals bij palpatie is bilateraal echografisch onderzoek noodzakelijk. Ook in geval van bewezen unilaterale metastasering moet de contralaterale zijde van de hals worden onderzocht. Bij patiënten met bij palpatie beiderzijds positieve halskliermetastasen heeft echografie met punctie meestal geen toegevoegde waarde. Wel kan de echografie met punctie in deze gevallen waardevol zijn voor het vaststellen van het doelvolume van de radiotherapie (met name het hoge dosis gebied).

Degene die het echografisch onderzoek met punctie uitvoert, dient op de hoogte te zijn van de klinische bevindingen en de resultaten van beeldvorming van de primaire tumor.

Materiaal verkregen bij een echogeleide cytologische punctie kan als uitslag 'onvoldoende materiaal' opleveren. In principe dient de punctie dan te worden herhaald.

Conclusies:

Beeldvormende modaliteiten als echografie met cytologische punctie, spiraal- CT en MRI hebben vergeleken met palpatie van de hals een hogere sensitiviteit voor de detectie van halskliermetastasen.

Niveau 1:

A1 Baatenburg de Jong ⁵⁵

A2 Van den Brekel⁶¹, Takes^{70 71}, Haberal⁵⁶, Feinmesser⁶⁴, Freire⁵⁹

B Hodder⁶⁰, Leslie⁶⁵, Stuckensen ⁵⁷

Echografie kan gemakkelijk met cytologisch onderzoek worden gecombineerd, hierdoor heeft het gecombineerde onderzoek een hoge specificiteit (100%) voor detectie van halskliermetastasen.

Niveau 1:

A1 Baatenburg de Jong ⁵⁵

A2 Van den Brekel⁶¹, Takes^{70 71}, Steinkamp^{67 68 69}, Danninger⁷³

B Hodder ⁶⁰, Leslie⁶⁵, Stuckensen⁵⁷

Met echogeïde cytologische punctie kan, afhankelijk van de onderzochte patiëntenpopulatie en de uitvoerende onderzoeker, 25-75% van de occulte metastasen in de bij palpatie negatieve hals worden gedetecteerd.

Niveau 1: A2 Van den Brekel⁶¹, Takes⁷¹, Van den Brekel⁷², Nieuwenhuis⁶⁶
B Hodder⁶⁰, Stuckensen⁵⁷

Er is vooralsnog geen plaats voor FDG-PET en/of PET-CT bij de detectie van halskliermetastasen.

Niveau 2: B McGuirt⁷⁷, Brouwer⁷⁸

Techniek echografie met punctie

De werkgroep is van mening, dat voor de detectie van halskliermetastasen de techniek en uitvoering van echografie met cytologische punctie aan strikte criteria dienen te voldoen en dat dit onderzoek daarom bij voorkeur dient te worden uitgevoerd in een centrum, het liefst door een radioloog met ervaring hierin. De cytologische diagnose 'onvoldoende materiaal' betekent dat er geen betrouwbare uitspraak mogelijk is over de lymfklierstatus. De werkgroep is van mening dat in deze situatie de punctie moet worden herhaald.

Niveau 4: D

Overwegingen:

Voor de detectie van retrofaryngeale lymfklieren is echografie niet het geschikte onderzoek. Omdat primaire tumoren die naar deze regio's metastaseren vrijwel altijd door middel van CT en/of MRI in beeld worden gebracht, zijn dit de aangewezen modaliteiten voor evaluatie van deze lymfklierstations. Wanneer er sprake is van grote lymfklierconglomeraten in de hals, is het van belang om preoperatief de relatie tot de arteria carotis vast te stellen. De belangrijkste vragen hierbij zijn of er ingroei is in de vaatwand, en zo ja, over welke lengte. Voor beantwoording van deze vragen volstaat meestal CT of MRI. In sommige gevallen kan echografie aanvullende informatie geven over mobiliteit van de tumor ten opzichte van de vaatwand en over ingroei in de intima. Men moet zich hierbij realiseren dat microscopische ingroei nooit met behulp van macroscopische beeldvormende technieken kan worden vastgesteld.

Metastasen op afstand

Aanbevelingen:

Bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom is screening op metastasen op afstand door middel van CT-thorax geïndiceerd indien sprake is van:

- drie of meer lymfkliermetastasen;
- N2c of N3;
- laagjugulaire lymfkliermetastasen en/of;
- een tweede primaire tumor.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

De incidentie van manifeste metastasen op afstand bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom bij initiële presentatie is relatief laag (4%, [NKR 1989-2001](#)) en is afhankelijk van het tumorstadium, waarbij met name de aanwezigheid en uitgebreidheid van lymfkliermetastasen van belang zijn. De meest voorkomende localisaties van metastasen op afstand zijn de longen, botten en lever. Patiënten met metastasen op afstand hebben bijna altijd longmetastasen.

Diagnostiek naar metastasen op afstand kan op drie verschillende manieren plaatsvinden

- als screening voor geplande, in opzet curatieve locoregionale behandeling;
- bij klachten die mogelijk passen bij metastasen op afstand;
- als screening gedurende de follow-up.

Bij klachten wordt, afhankelijk van de plaats en de aard, gericht onderzoek verricht. Voor screening gedurende de follow-up is, zolang er geen curatieve behandeling van metastasen op afstand voorhanden is, geen duidelijke plaats. In de praktijk vindt screening op metastasen op afstand vooral plaats in het kader van een geplande, in opzet curatieve, locoregionale behandeling.

Wetenschappelijke onderbouwing

De opbrengst van screenen op metastasen op afstand bij alle patiënten met een hypofarynxcarcinoom is te laag om routinematig te verrichten.⁸² Screening op metastasen op afstand lijkt wel geïndiceerd te zijn bij patiënten met een vergevorderd tumorstadium, een lokaal of regionaal recidief of een tweede primaire tumor.⁸³ De incidentie is dan 10-20%. Bij patiënten met een vergevorderd stadium zijn met name de klinische aanwezigheid van 3 of meer lymfkliermetastasen, bilaterale lymfkliermetastasen, lymfkliermetastasen groter dan 6 cm en laagjugulaire lymfkliermetastasen risicofactoren.⁸⁴

Laboratoriumonderzoek (calcium, leverfuncties en tumormarkers) is niet sensitief en aspecifiek.^{82 84 85} Skeletscintigrafie levert, mede gezien de lage frequentie van botmetastasen, als routinematige screening te weinig op.^{82 84 86 87} Echografie van de lever toont bij screening slechts zelden metastasen.^{84 88}

De opbrengst van een X-thorax bij screening op metastasen op afstand is gering. Een X-thorax zal echter vaak voor andere doeleinden gemaakt worden. Met een X-thorax wordt slechts 26-60% van de maligne longafwijkingen bij screening gedetecteerd die met een CT-thorax kunnen worden aangetoond. CT-thorax is het belangrijkste onderzoek bij screening op metastasen op afstand.^{84 89 90 91 92} De rol van FDG-PET bij de screening op metastasen op afstand is veelbelovend, maar nog onvoldoende onderbouwd.^{93 94 95}

Conclusies:

C Schmid, (93) Schwartz, (94) Teknos (95) CT-thorax is het onderzoek van keuze voor het aantonen en uitsluiten van metastasen op afstand bij patiënten met een hoofd-halstumor.

Niveau 2: B de Bree⁸⁴, Brouwer⁸⁹, Houghton⁹⁰, Ong⁹¹, Warner⁹²

Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET een additionele waarde heeft bij screening op afstandsmetastasen bij patiënten met een hoofd-halstumor.

Niveau 3: C Schmid⁹³, Schwartz⁹⁴, Teknos⁹⁵

De werkgroep is van mening dat screening op afstandsmetastasen bij hoofd-halstumoren alleen is aangewezen bij patiënten met risicofactoren.

Niveau 4: D

Overwegingen:

Screening op metastasen op afstand kan zinvol zijn wanneer het aantonen hiervan van invloed is op het behandelplan. Bij screening op metastasen op afstand kunnen ook occulte tweede primaire tumoren worden gedetecteerd.

Uit een multicentrische studie waarbij hoofd-halskankerpatiënten met bovengenoemde risicofactoren screening met CT-thorax en FDG-PET ondergingen, bleek dat FDG-PET een additionele waarde had en de combinatie van beide onderzoeken kosteneffectief was.⁹⁶

Ondersteunende zorg

Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Begeleiding en revalidatie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- De logopedist deel dient uit te maken van het begeleidings- of revalidatieteam van patiënten met een hypofarynxcarcinoom.
- De logopedist voorafgaand aan de behandeling reeds ingeschakeld kan worden bij te verwachten ernstige slikproblemen en/of stemproblemen ten gevolge van (chemo)radiatie om de patiënt voor te lichten en te adviseren.
- Er in de follow-up goede signaleringsmomenten ingebouwd dienen te worden met aandacht voor slik- en stemproblematiek.
- De stem- en slikrevalidatie na oncologische behandeling wordt gestart vanuit een op dit gebied deskundige logopedische setting bij voorkeur verbonden aan het centrum waar de primaire behandeling heeft plaatsgevonden.

Literatuurbespreking:

Slikrevalidatie en stem revalidatie

Algemene inleiding

Patiënten met een hypofarynxcarcinoom kunnen afhankelijk van de lokalisatie en het stadium van de primaire tumor en de uiteindelijke behandeling problemen met slikken en spreken ervaren. Studies tonen aan dat door behandeling met radiotherapie of chemoradiatie anatomische veranderingen en bewegingsbeperkingen ontstaan waardoor het slikmechanisme verstoord raakt en er gemakkelijk aspiratie optreedt. Door vermindering van de sensibiliteit in de farynx, larynx en trachea betreft dit soms zogenaamde stille aspiratie waarbij een adequate hoestreactie sterk vertraagd is of zelfs uitblijft. Hierdoor bestaat een verhoogd risico op aspiratie pneumonie. [665](#) [666](#)

Daarnaast treedt door de therapie geïnduceerde xerostomie een vertraging in de transporttijd van de bolus op, beperkingen in voedingsconsistenties, smaakverlies, verandering van de perceptie van het slikken en veelal vermindering van het plezier in eten waardoor de patiënt inboet op de kwaliteit van leven.

[667](#) [668](#) [669](#) [670](#) [671](#) [672](#) [673](#) [674](#) [675](#)

In het spreken valt op dat de stemkwaliteit na (chemo)radiatie sterk gestoord kan zijn. [676](#) [677](#) [678](#)

Chirurgische behandeling van het hypofarynxcarcinoom bestaat indien mogelijk uit orgaansparende ingrepen. De omvang van de resectie, de reconstructietechniek en de eventuele postoperatieve radiotherapie bepalen de ernst van de functiebeperking ten aanzien van het slikken en het spreken. [666](#) [669](#) [675](#) [676](#) [679](#) [680](#) [681](#)

Onderzoek van de slikfunctie

De meest gebruikte onderzoeksmethode om de slikfunctie in kaart te brengen is de FEES (Flexibel Endoscopic Evaluation of Swallowing). Dit onderzoek kan worden aangevuld met de 'videofluoroscopy' (slikvideo) dat in de meeste gevallen gezamenlijk door de radioloog en de begeleidend logopedist wordt uitgevoerd. Daarnaast bestaat de mogelijkheid van manometrisch onderzoek van de farynx en de oesofagus. Met behulp van diverse parameters voor transitietijden zoals de orale transporttijd, de faryngeale transporttijd, de duur van luchtweg afsluiting en de duur van de bovenste slokdarmsfincter opening kan de slikactie aan de hand van de slikvideo geëvalueerd worden.

De OPSE (oropharyngeal swallow efficiency) is een globale maat voor de snelheid en de veiligheid van de slikactie. Om inzicht te krijgen in het effect van een slikprobleem op de kwaliteit van leven van de patiënt wordt op dit moment in Nederland de SWAL-QOL gevalideerd. Ook de EORTC H&N 35 Quality of life

questionnaire besteedt enkele items aan slikproblemen. [682](#) [683](#)

Klinisch onderzoek van de slikfunctie begint veelal met een functioneel slikonderzoek door de logopedist waarbij orale anatomie, sensibiliteit en motoriek van de betrokken musculatuur wordt onderzocht. Op basis van dit onderzoek, de specifieke klacht, de gevolgen van de ondergane behandeling en de observatie van het slikgedrag worden therapeutische strategieën bepaald. Met behulp van eerder genoemde onderzoeksmethoden kan de oorzaak van eventuele aspiratie verder in kaart worden gebracht om nader te bepalen en te effectueren of het slikgedrag met behulp van de gekozen therapiestrategieën positief kan worden beïnvloed.

Gevolgen van radiotherapie en chemoradiatie voor de slikfunctie

Onderzoek toont aan dat (chemo)radiatie kan leiden tot xerostomie, oedeem en vaak in een later stadium fibrose en atrofie van het slijmvlies. [684](#) Hierdoor wordt het contact van de tongbasis met de farynxachterwand minder sterk en vermindert ook de kracht van de contractie van de farynxconstrictoren. Dit leidt tot vermindering van de propulsiekracht, waardoor ook de kanteling van de epiglottis vermindert, de larynx dus niet goed wordt afgesloten, en de opening van de crico-pharyngeus beperkt blijft. Hierdoor treedt gemakkelijk aspiratie op zowel voor, tijdens, als na de slikactie. [665](#) [669](#) [674](#) Ook kan de slikreflex vertraagd zijn waardoor er een verstoring van de coördinatie in de voortstuwings van de bolus optreedt, waardoor aspiratie voor de slikactie kan optreden. Door het ontstaan van stase van residu in de sinus piriformis en de vallecula kan gemakkelijk aspiratie optreden na de slikactie. [666](#) [673](#) Opvallend is de zogenaamde stille aspiratie, waarbij geen hoestreactie optreedt of waarbij de hoestreactie sterk vertraagd optreedt en niet effectief is in het verwijderen van het geaspireerde voedsel. Aspiratie pneumonie lijkt een complicatie van (chemo)radiatie van het hoofdhalshoofgebied. Verder onderzoek zou moeten uitwijzen of protocollaire sliktraining het risico op aspiratie pneumonie kan verminderen. [665](#)

Slikrevalidatie

Slikrevalidatie kan worden gestart zodra de patiënt problemen ervaart in het veilig en efficiënt verwerken van oraal voedsel. Afhankelijk van het probleem kan de logopedische behandeling van slikstoornissen bestaan uit drie componenten:

- Compensatiestrategieën:
 - Houdingsaanpassingen;
 - voedingsconsistentie veranderingen;
 - stimulatie van sensorische input (koude, zuur).
- Slikstrategieën:
 - Krachtige slik; waarbij het contact tussen de tongbasis en de farynxwand en de faryngeale pers wordt geïntensiveerd;
 - Supraglottische slik; waarbij de glottis bewust wordt gesloten door adductie van de stemplooiën;
 - Super-supraglottische slik; waarbij de glottis en de larynxingang wordt gesloten met een lichte persbeweging;
 - Mendelsohn manoeuvre; waarbij tijdens de faryngeale fase de larynx bewust enkele seconden in geheven positie wordt gehouden waardoor de bovenste slokdarmsfincter langer geopend blijft.
- Causale therapie:
 - Spierkracht en bewegingsbereik verhogende oefeningen voor diverse spiergroepen in het orale en orofaryngeale gebied;
 - Aansturing en instructie tijdens het eten en drinken.

Logopedische begeleiding van slikproblemen tijdens en na (chemo)radiatie.

Indien tijdens of na bestraling de patiënt slikproblemen aangeeft die gebaseerd zijn op moeilijkheden in het oraal en/of faryngeaal bolustransport of aspiratie zal de logopedist in een zo vroeg mogelijk stadium worden ingeschakeld. Vaak zal tijdens de bestralingsfase de patiënt (gedeeltelijk) overstappen op sondevoeding via de PEG-catheter of een neus-maagsonde. Ook langere tijd na de bestraling kan de patiënt slikproblemen ervaren als gevolg van sensibeleitsvermindering, verminderde contractie van de farynxwand en verminderde larynxheffing met risico op aspiratie en boluspassage problemen.

De logopedist zal een functioneel slikonderzoek doen en veelal een eet- en drink observatie. Op basis van de ondergane behandeling, de klacht en de bevindingen uit het slikonderzoek zullen ook mogelijke slikstrategieën worden uitgetoetst. Uit onderzoek blijkt dat door toepassing van de super-supraglottische slikstrategie de luchtwegingang beter wordt afgesloten en er een betere hyolaryngeale heffing ontstaat waardoor aspiratie sterk gereduceerd wordt. [685](#) Ook blijkt dat de druk en de duur van het farynxachterwand-tongbasis contact verhoogd wordt door toepassing van slikstrategieën. [686](#) Er kunnen sensomotorische oefeningen en resistentie oefeningen voor het orale, faryngeale en laryngeale

gebied worden gedaan met het oog op functieherstel.⁶⁸⁷ Onderzoek heeft aangetoond dat dit soort spierverstevigende oefeningen effectief kunnen zijn bij het herstellen van de orale intake bij patiënten met een verminderde opening van de bovenste slokdarmsfincter.^{686 688}

De logopedische bevindingen kunnen worden aangevuld met een FEES-onderzoek door de KNO-arts. Tijdens een slikvideo kunnen ook de voorgestelde slikstrategieën worden geëffectueerd. De logopedist adviseert, op basis van de slikmogelijkheden van de patiënt, in overleg met de betrokken diëtist, welke aanpassingen in de voedselconsistenties gemaakt kunnen worden om zo eventueel tot een verantwoorde afbouw van sondevoeding te komen.

Indien orale intake niet veilig kan worden gerevalideerd met logopedische technieken zal de patiënt sondevoeding-afhankelijk blijven. Er zal in deze gevallen tot een blijvende PEG-plaatsing worden besloten. Mogelijk kunnen heelkundige ingrepen als botulinetoxine-injectie in de bovenste slokdarm sfincter en/of larynxsupinatie worden overwogen.

Het verdient aanbeveling om bij aangegeven slikklachten tijdens of na bestraling nader te bepalen of er sprake is van boluspassageproblematiek en/of aspiratie, zodat adviezen, compensatiestrategieën en revalidatietechnieken kunnen worden aangeboden.

In de follow-up controles dient de arts attent te blijven op gewichtsverlies en/of intake-problematiek daar juist de lange-termijn effecten als fibrose kunnen leiden tot stoornissen in het slikmechanisme.

Onderzoek van de stemfunctie

Voor het logopedisch beoordelen en evalueren van de stem zijn diverse (gestandaardiseerde) multidimensionale protocollen beschikbaar. (689) Diverse aspecten van de stemkwaliteit, het stemgedrag en de stemproductiemogelijkheden kunnen aan de hand van een perceptuele analyse in kaart worden gebracht. Daarnaast kan er met behulp van computersoftware een fonetogram worden gemaakt en kunnen met verschillende programma's akoestische analyses van het spraaksignaal worden gemaakt. De Voice Handicap Index (VHI) een gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijst geeft inzicht in de ernst van de stemklacht in de dagelijkse beleving van de patiënt.

Videolaryngostroboscopisch onderzoek door de KNO-arts geeft informatie over het golf- en trillingspatroon van de stemplooiën tijdens fonatie in diverse registers, de mate van glottissluiting, de conditie van het slijmvlies, e.d.

Gevolgen van radiotherapie en chemoradiatie voor de stemfunctie

Stroboscopisch onderzoek van de stemfunctie na radiatie van de larynx toont bij de meerderheid van de patiënten een verslechtering van de slijmvliesgolf, de glottissluiting en de symmetrie in het golf- en trillingspatroon, vaak in combinatie met een verhoogde supraglottische constrictie.^{677 690} De lubricatie van de stemplooiën is sterk verminderd ten gevolge van hyposalivatie waardoor taai slijm zich makkelijk ophoopt op de stemplooiën. De aanwezigheid van xerostomie lijkt sterk te correleren met hogere scores op de VHI.⁶⁹¹ Perceptuele beoordeling van het stemgeluid vertoont verhoogde R(roughness)-scores en B(breathiness)-scores en akoestische analyse van het stemgeluid toont met name verlaging van de spreektoonhoogte voor vrouwen, waarschijnlijk ten gevolge van oedeem, en afwijkingen in een aantal ruismaten uit de MDVP (multidimensional voice program) van Kay elementrics, waarschijnlijk ten gevolge van stijfheid en fibrose van de stemplooiën.⁶⁷⁶

Veel gehoorde stemklachten zijn heesheid, stemvermoeidheid, moeite met luid spreken en roepen en niet meer kunnen zingen.

De logopedist kan de patiënt adviseren en begeleiden in het stemgebruik tijdens en na (chemo)radiatie.⁶⁷⁸

Stemrevalidatie

In het geval van larynxsparring en/of functiesparing kan de patiënt na behandeling stemklachten ervaren. De logopedist kan in de therapie aspecten van het stemgedrag behandelen en zo spierspanning op het niveau van de activator (lichaam en adem), de generator (glottis) en de resonator/articulator(supraglottis en aanzetstuk) reguleren en optimaliseren. Ook kan de logopedist ondersteuning en advies geven in de functionele communicatie. In het geval van een larynxverwijdering zal een alternatieve geluidsbron moeten worden gebruikt.

Logopedische begeleiding van stemproblemen na (chemo)radiatie

Een stemprobleem is multifactorieel en verdient een multidimensionale benadering waarin aandacht voor de organische, functionele en psycho-emotionele kant van het probleem.

De logopedist zal in de regel een therapieprogramma aanbieden waarin alle functionele aspecten van het stemproductieproces worden geoptimaliseerd. Er zal in beginsel gestreefd worden naar een economische basisfonatie die opgebouwd wordt vanuit eunomie in de lichaamshouding, middenribsademing, fonatie in het volregister en een adequate klankvorming in het aanzetstuk. Onderzoek toont aan dat logopedische

therapie effectief blijkt voor patiënten met een bestraald T1 glottisch larynxcarcinoom, zichtbaar in betere VHI-scores, verbetering van perceptuele en akoestische stemkwaliteit. [690](#) [692](#)
Indien het eventueel aanwezige psycho-emotionele aspect de overhand heeft in het stemprobleem zal de logopedist het nodige ondernemen om de patiënt te verwijzen naar een adequate discipline als een maatschappelijk werker of een psycholoog.

Gevolgen van chirurgie

Functie- of orgaansparende chirurgie, waarbij het vermogen tot stemgeven en slikken behouden blijft verbetert de levenskwaliteit van de patiënt met een hypofarynxcarcinoom maar leidt vaker tot ernstige slikproblemen in de faryngeale fase. [693](#) [694](#)

Chirurgie van T3- en T4-tumoren betekent veelal een laryngofaryngectomie eventueel nog verder uitgebreid tot een laryngofaryngo-oesofagectomie met reconstructie, meestal gevolgd door radiotherapie. Het blijkt dat de slikfunctie voor een groot deel van de patiënten behouden kan worden, waarbij diverse aspecten van de reconstructietechniek mede bepalend zijn voor het uiteindelijk functieresultaat.

[680](#) [681](#) [695](#) [696](#)

Indien er een vibrerend segment in de oesofagus of het interponaat aanwezig is kan dit met behulp van een stemprothese of met behulp van de injectietechniek als neoglottis worden aangewend om zo het alternatieve stemgeluid te revalideren. In het geval van jejunuminterpositie blijkt de stemkwaliteit zich te kenmerken door een lagere toonhoogte en een zachtere luidheid vergeleken met tracheo-oesofageale spraak na TLE. [679](#) [695](#) [697](#) [698](#) [699](#)

Als er geen goede trilling is op te wekken kan met behulp van een electrolarynx de spraak worden gerevalideerd.

Logopedische begeleiding na chirurgie.

Vanuit de landelijke paramedische werkgroep voor hoofd-halstumoren zijn klinische protocollen opgesteld voor de start van de logopedische stemrevalidatie na een totale larynxextirpatie. In het geval van uitgebreide chirurgie als een laryngo-faryngo-oesofagectomie met reconstructie zal in de regel de behandelend arts per patiënt bepalen wanneer gestart kan worden met de revalidatie van het spreken. Veelal wordt gestart vanuit de klinische setting. Indien er voldoende deskundigheid aanwezig is in de periferie kan de patiënt worden overgedragen aan een collega-logopedist voor de vervolgbehandeling. De klinisch logopedist zal daar overwegend een coördinerende taak in hebben.

Voorlichting

Wanneer op grond van de lokalisatie en de afmeting van de tumor en/of de gekozen medische behandeling, slik- en/of stemproblemen worden verwacht wordt de logopedist ingeschakeld om de patiënt en diens omgeving voor te lichten over de functionele gevolgen en mogelijke revalidatievormen. Bij voorkeur reeds voorafgaand aan de medische behandeling. [700](#) De logopedist kan aan de hand van plaatmateriaal, 3D-materiaal en eventuele hulpmiddelen (electrolarynx, stemprothese e.d.) de patiënt voorlichten en voorbereiden op de komende ingrijpende behandeling. Tijdens dit contact kan de logopedist een observatie en inschatting maken van de stem-, spraak en slikfunctie voorafgaand aan de behandeling.

[675](#)

Conclusies:

Door toepassing van slikstrategieën, houdingsaanpassingen en spierversterkende oefeningen in het keelgebied wordt de luchtwegingang beter afgesloten waardoor aspiratie sterk gereduceerd kan worden.

Niveau 3: C Logemann [685](#), Lazarus [686](#), Veis [687](#), Shaker [688](#)

Vermoeidheid

Aanbevelingen:

De interventie van vermoeidheid moet gericht zijn op het onderzoeken van de lichamelijke oorzaak en de patiënt helpen inzicht te krijgen in het patroon van vermoeidheid.

Naast mondelinge en schriftelijke informatiefolders over vermoeidheid, kan ook het landelijke revalidatieprogramma "Herstel en Balans" of "Verder in Balans" aangeboden worden.

Literatuurbespreking:

Vermoeidheid is een overweldigend aanhoudend gevoel van uitputting en een verminderd vermogen tot lichamelijke en geestelijke inspanning. [726](#)

Vermoeidheid kan verschillende oorzaken hebben:

- lichamelijke: bijv. anemie, hypothyroïdie, infectie, verminderde eetlust/ voedingsdeficiënties, dyspnoe, slaapstoornis, verstoorde vocht-/en elektrolytenbalans, verstoorde glucose, vet- en eiwitstofwisseling, [727](#) de medische behandeling en combinatietherapie (chirurgie, chemotherapie, radiotherapie);
- emotionele situatie: onzekerheid, angst, boosheid, depressie, verminderde motivatie en stress;
- sociaal: overbelastende zorgtaken en verplichtingen, gebrek aan steun, isolatie en verliezen.

Vermoeidheid is van grote invloed op de kwaliteit van leven en het lichamenlijk en psychosociaal functioneren van de patiënt. Patiënten kunnen door vermoeidheid minder sociale contacten hebben en in een isolement raken.

Vermoeidheid is een bekend symptoom van alle behandelingen Het ontstaat tijdens de behandeling en bestaat vaak tot een aantal maanden na de behandeling. [728](#)

De interventie moet gericht zijn om de patiënt te helpen inzicht te krijgen in het patroon van vermoeidheid, de gerelateerde factoren, samenhangende klachten en mogelijke behandeling.

Mondelinge voorlichting kan met schriftelijk voorlichtingsmateriaal ondersteund worden. Met bijv. de folders : '[Vermoeidheid na kanker](#)' (KWF) en '[Blijvende vermoeidheid na kanker](#)' (themanummer van de Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenverenigingen).

Het is aan te bevelen om patiënten te stimuleren actief hun leven weer op te pakken en hun conditie te verbeteren. Dit kan onder andere via een landelijk revalidatieprogramma voor patiënten die behandeld zijn voor kanker. Dit programma heet "Herstel en balans" [729](#). Een vervolg hierop is "Verder in balans".

Conclusies:

Vermoeidheid is van grote invloed op de kwaliteit van leven en het lichamenlijk en psychosociaal functioneren van de patiënt.

[Niveau 3](#): C Knippen [726](#)

Mantelzorg

Aanbevelingen:

Mantelzorg speelt een belangrijke rol in de kwaliteit van leven van de patiënt. Belangrijk is om de mantelzorg in de klinische en poliklinische fase te betrekken

Literatuurbespreking:

Mantelzorg bestaat uit een aantal factoren: het zorgen voor de patiënt, emotioneel (het meevoelen met de patiënt), financieel en het gevoel van bij iemand horen. [730](#)

In de revalidatieperiode is mantelzorg een belangrijke factor voor de patiënt. [731](#)

Patiënten met weinig of geen mantelzorg om zich heen, zullen waarschijnlijk moeilijk kunnen omgaan met hun ziekte en behandeling en belangrijk is dat deze patiënten vooral ook in de revalidatie extra zorg ontvangen via de polikliniek en/of de thuiszorg. [732](#)

Patiënten die kunnen praten met hun familie en/of vrienden over hun ziekte en problemen ervaren minder angst, minder onrust, minder eenzaamheid, minder depressieve gevoelens en hebben meer het gevoel alles onder controle te hebben.

Conclusies:

Patiënten met weinig of geen mantelzorg om zich heen, zullen waarschijnlijk moeilijk kunnen omgaan met hun ziekte en behandeling. Het is belangrijk dat deze patiënten vooral ook in de revalidatie extra zorg ontvangen via de polikliniek en/of de thuiszorg.

[Niveau 3](#): C Feber [732](#)

Roken en alcohol

Aanbevelingen:

Het is van belang een actief anti-rookbeleid en alcoholontwenningbeleid te voeren.

Elke patiënt met een hypofarynxcarcinoom die rookt, dient adviezen te krijgen om te stoppen met roken. Hulp bij stoppen kan worden gegeven door gesprekken, nicotinesubstitutie, medicamenteuze ondersteuning en folders.

Verder informatie hierover staat in de EBRO-richtlijn [Tabaksverslaving](#).

Om te voorkomen dat patiënten ontwenningsschijnselen krijgen door alcoholonthouding, is het aan te bevelen om een protocol te hanteren, waarin interventies beschreven worden, zoals het geven van medicatie, folders en verwijzingen naar de huisarts en hulpverleningsinstanties.

Indien een patiënt een delirium ontwikkelt, wordt voor de interventies verwezen naar de EBRO-richtlijn [delirium](#).

Literatuurbespreking:

Alcohol wordt door 76-80% van de patiënten gebruikt ⁷³³ en 85-90% van de patiënten rookt. De kans op het ontwikkelen van een carcinoom in relatie met roken stijgt met een startleeftijd beneden de 18 jaar, het roken van meer dan 20 sigaretten per dag en het aantal jaren dat wordt gerookt. ^{733 734 735} Shag en sigaretten zonder filter geven een hoger risico dan filtersigaretten. ^{734 736} Getallen over blijven roken na de behandeling variëren van 21-61%. ^{735 737 738} Uit alle onderzoeken blijkt dat patiënten na uitgebreide chirurgie en radiotherapie eerder stoppen met roken dan patiënten die voor kleine laesies zijn behandeld. Deze laatste groep zou wel het meeste profijt kunnen hebben van het stoppen met roken. Patiënten die alleen met radiotherapie worden behandeld, gaan het meest door met roken. ⁷³⁷ Het gebruik van alcohol levert een groot risico op voor het doorgaan of weer starten met roken. ⁷³⁸ Ook het rookgedrag van de partner lijkt een grote rol te spelen in het slagen van een stoppoging van het roken. Veel patiënten zien geen relatie tussen hun rookgedrag en het ontstaan van kanker. ⁷³⁹

Patiënten die doorgaan met roken hebben een groter risico op complicaties van behandelingen, recidieven en tweede primaire tumoren. ^{733 735} Doorgaan met roken tijdens radiotherapie geeft een lagere kans op genezing en overleving. ⁷⁴⁰

Ondanks dat men denkt dat door de diagnose van kanker, de patiënt sterk gemotiveerd zal zijn om te stoppen met roken, blijkt dat na de diagnose van kanker het toch erg belangrijk is om de patiënt te motiveren en intensief te begeleiden in het stoppen met roken. ⁷⁴¹

Het inventariseren van het gebruik van tabak en alcohol behoort onderdeel van de anamnese te zijn. De negatieve invloed van het doorgaan met roken en het gebruik van alcohol op de resultaten van behandeling en de prognose worden met de patiënt besproken. Iemand die bekend is met chronisch alcoholmisbruik en in de klinische fase hier mee stopt, kan last van ontwenningsschijnselen krijgen. Om ontwenningsschijnselen zoveel mogelijk te voorkomen is het aan te bevelen een vastgesteld protocol met medicatie te gebruiken en psychische ondersteuning door een psychiater of psychiatrisch verpleegkundige.

Belangrijk is dat, als uit de anamnese blijkt dat de patiënt overmatig alcohol gebruikt, er preventief beleid is om een delirium te voorkomen.

Geadviseerd moet worden dat de patiënt stopt met roken en met het alcoholgebruik om daardoor een recidief of een tweede primaire tumor te voorkomen. ⁷⁴²

Met betrekking tot begeleiding van patiënten in het stoppen met roken verwijzen wij naar de EBRO-richtlijn behandeling van [tabaksverslaving](#).

Met betrekking tot begeleiding van patiënten die een delirium ontwikkelen ten gevolge van alcoholonthouding, verwijzen we naar de EBRO-richtlijn [delirium](#).

Conclusies:

Omdat doorgaan met roken negatieve gevolgen heeft voor het ziekteverloop bij patiënten met een tumor in het hoofd-hals gebied, is het van belang een actief antirookbeleid te voeren.

Niveau 3: C Ostroff⁷³⁵, Browman⁷⁴⁰

Patiënten moeten geadviseerd worden om te stoppen met roken en met alcoholgebruik om daardoor een recidief of een tweede primaire tumor te voorkomen.

Niveau 3: C Dikshit ⁷⁴²

Fysiotherapie

Aanbevelingen:

Het verdient aanbeveling om bij patiënten die een halsklierdissectie hebben ondergaan de functie van de m. trapezius descendens te evalueren. Bij uitval van de m. trapezius descendens wordt fysiotherapie geadviseerd.

Literatuurbespreking:

Schouderproblemen na halsklierdissectie

Wetenschappelijke onderbouwing

Inleiding

Na halsklierdissecties komen regelmatig schouderklachten voor, bestaande uit pijn in de schouderregio en een beperkte actieve mobiliteit van de schoudergordel. De prevalentie van schouderpijn na radicale halsklierdissectie varieert van 47% tot 100% ^{743 744 745 746 747 748 749 750} en van 29-77% na een gemodificeerd radicale halsklierdissectie. ^{744 745 746 747 748 749 751 752 753 754 755} In een cohort studie (n=122) werd geconcludeerd dat schouderpijn na een halsklierdissectie slechts in 51% kan worden toegeschreven aan een neurotmesis of neuropraxie van de n. accessorius. ⁷⁵⁶ Uitval van de n. accessorius leidt tot uitval van de m. trapezius descendens. Dit leidt tot mechanische overbelasting. Naast deze mechanische overbelasting van de schoudergordel kan ook het doorsnijden van de huidzenuwen (n. auricularis magnus, n. transversus colli en n. supraclaviculares) resulteren in (neuropathische) pijn in de nek/schouderregio. ^{757 758 759}

In de literatuur zijn verschillende fysiotherapeutische programma's na halsklierdissectie beschreven.

^{760 761 762 763 764 765 766 767} Deze programma's zijn gebaseerd op verschillende aannames:

- Mechanische overbelasting van de schouder is de oorzaak van de klachten en de belasting van de schouderregio moet worden verlaagd;
- De m. trapezius descendens is (tijdelijk) verzwakt en moet worden versterkt;
- De m. trapezius descendens is blijvend verzwakt en andere schouderblad- thoraxspieren, de m. levator scapulae, de m. rhomboideus, de m. serratus anterior moeten worden versterkt om zo het verlies aan kracht te compenseren;
- Omdat de actieve mobiliteit van de schouder is verminderd moet de schouder worden geoefend om zo een 'frozen shoulder' te voorkomen.

De programma's bestaan uit verschillende types oefeningen en instructies

Vermindering van de mechanische overbelasting wordt nagestreefd door de volgende adviezen:

- Geen zware lasten dragen aan de geopereerde zijde;
- De arm ondersteunen daar waar mogelijk;
- De elleboog op de armluning van de stoel leggen;
- De hand in de broekzak doen als men een tijd moet staan of een eind moet lopen;
- De hand niet boven schouderniveau gebruiken of steun de arm met de andere hand;
- De arm van de geopereerde zijde het eerst in de mouw doen;
- Lichamelijke belasting niet overdrijven.

Spierversterkende oefeningen van de m. trapezius descendens worden gestart in een positie waarin de zwaartekracht het oefenen niet bemoeilijkt (zijligging op de niet- geopereerde zijde of in rugligging). De oefeningen kunnen eventueel worden ondersteund met de niet aangedane arm en met een oefenstok. Geleidelijk aan worden de oefeningen in meer belastende situaties uitgevoerd waarbij tegen de zwaartekracht in moet worden geoefend (zittend of staand).

Het versterken van de andere schouderblad/romp spieren wordt op dezelfde manier opgebouwd:

- Met geringe belasting van de aangedane arm beginnen en eventuele ondersteuning van de arm;
- Voer de intensiteit van de oefeningen geleidelijk aan op.

Naast specifieke oefenprogramma's worden patiënten geadviseerd deel te nemen aan algemene sport- en fitnessprogramma's.

Wanneer er sprake is van neurogene pijn (neuropathische pijn) in de schouder en/of nekregio is er geen

effect van fysiotherapie te verwachten.

In vier, kwalitatief zeer matige, studies werden de effecten van fysiotherapie geëvalueerd. [760](#) [763](#) [768](#) [769](#)
 In een cohort studie (n=60) werden de effecten van een oefentherapie geëvalueerd na zes maanden ten opzichte van een groep die geen oefentherapie kreeg. [764](#) Aan het einde van de behandelperiode had de behandelde groep minder pijn, een betere schouderbeweeglijkheid en minder problemen van de schouder bij het dagelijks functioneren, vergeleken met de controlegroep.

Recentelijk werden in een gerandomiseerde studie de effecten geëvalueerd van een progressieve weerstandstraining ten opzichte van een standaard oefentherapie. [770](#) Na de behandelperiode had de met weerstandstraining behandelde groep minder schouderpijn, een betere totaalscore van de Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) en een grotere actieve exorotatie van de schouder, vergeleken met de controlegroep.

Tabel: Fysiotherapie bij halsklierdissectie (zie [bijlage 19](#)).

Conclusies:

Fysiotherapie heeft een positieve effect bij patiënten met klachten na een halsklierdissectie.

Niveau 2: B Salerno⁷⁶⁴, McNeely⁷⁷⁰

C Fialka⁷⁶⁰, Johnson⁷⁶³, Radtke⁷⁶⁸, Zilkens⁷⁶⁹

Overwegingen:

Gezien de rol die uitval van de m. trapezius descendens speelt bij het ontstaan van schouderklachten na halsklierdissecties is het van belang dat de functie van deze spier na halsklierdissectie wordt onderzocht. Indicaties voor uitval van de m. trapezius descendens, zijn:

- onvermogen tot abductie van de aangedane schouder;
- atrofie van de m trapezius descendens;
- schouder-laagstand en;
- medio-rotatie van de angulus inferior.

Op basis van klinische ervaring en onderzoek lijkt het gewenst tijdig te starten (binnen vier weken na dissectie) met fysiotherapie bij uitval van de m. trapezius descendens. Naar de effectiviteit van fysiotherapie blijft nader onderzoek gewenst.

Mondzorg

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat:

- patiënten met een hypofarynxcarcinoom dienen voorafgaande aan de oncologische behandeling, voor focusonderzoek en behandeling van foci, te worden gezien door een tandheelkundig team, bestaande uit een kaakchirurg, een mondhygiënist en een tandarts;
- tijdens de radiotherapie patiënten de mond frequent dienen te spoelen met een zout/soda oplossing;
- dentate patiënten, die in het hoofd-halsgebied worden bestraald, dienen ter preventie van bestralingscariës, naast het zorgen voor een goede mondhygiëne, om de dag 1% neutrale NaF gel op het gebit aan te brengen, bijvoorbeeld met fluoridekappen;
- onvoldoende bewijs bestaat voor het gebruik van PTA tabletten of pasta (Polymyxine 2 mg, Tobramycine 1,8 mg, Amfotericine B 10 mg) als hulpmiddel ter preventie van bestralingsmucositis;
- ter preventie van weefselbeschadiging, in de vorm van mucositis, door verstrooiing van de straling kan tijdens de bestraling een beschermkap (bijvoorbeeld een fluoridekap) gedragen worden.

Literatuurbespreking:Inleiding

Bij de behandeling van patiënten met een hypofarynxcarcinoom speelt radiotherapie en chemoradiatie naast chirurgie een belangrijke rol. Door de electieve dan wel curatieve bestraling van de regionale lymfklieren zijn bij veel patiënten ten minste een deel van het mondslijmvlies, de speekselklieren, de kauwspieren en de mandibula in het bestralingsveld gelegen. Hierdoor kunnen in deze 'normale' weefsels bijwerkingen optreden. ^{771 772 773} De belangrijkste bijwerkingen van radiotherapie bij deze patiëntengroep zijn mucositis, hyposialie, smaakverlies, bestralingscariës, trismus en osteoradionecrose. Mucositis en smaakverlies zijn meestal tijdelijke bijwerkingen van radiotherapie. Het optreden en de ernst van de bijwerkingen zijn afhankelijk van het gebruikte fractioneringsschema, de totale bestralingsdosis, de grootte van het bestralingsveld en combinatie met chemotherapie (chemoradiatie). ⁷⁷⁴ Acute en late bijwerkingen kunnen de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden. Ter preventie en behandeling van deze bijwerkingen zijn tandheelkundige en kaakchirurgische maatregelen voorafgaand, tijdens en na de radiotherapie noodzakelijk. ^{775 776 777 778} Met het onderzoek vóór de behandeling worden tandheelkundige risicofactoren voor een oncologische behandeling opgespoord. Een individueel plan van behandeling, waarbij sterk rekening wordt gehouden met de medische en psychosociale aspecten, staat hierbij centraal. ⁷⁷⁹ Voor het optimaal uitvoeren van dit onderzoek is het van belang dat de hoofd-hals oncologische centra beschikken over een team met een kaakchirurg, een mondhygiënist en een tandarts.

Wetenschappelijke onderbouwing

Het doel van het tandheelkundige en kaakchirurgische onderzoek is het identificeren van risicofactoren voor aan de bestraling en chemotherapie gerelateerde complicaties en het starten van preventieve maatregelen. Het tandheelkundig onderzoek bestaat uit een klinisch en röntgenologisch onderzoek. De toestand van de gebitselementen, het parodontium en de orale mucosa met onderliggend kaakbot, welke in het bestralingsveld komen te liggen of indirect gevolgen ondervinden van bestraling (een verminderde speekselsecretie) of chemotherapie, worden kritisch beoordeeld. Daarnaast moeten de gebitsprothese, het niveau van de mondhygiëne en de motivatie van de patiënt worden bekeken. Indien het kaakgewricht of de kauwspieren in het bestralingsveld komen te liggen, wordt tevens de maximale monddoening gemeten. Röntgenologische evaluatie omvat onderzoek naar wortelresten, geïmpacteerde verstandskiezen, periapicale granulomen en andere dentogene foci. Hierbij is het met name van belang te bepalen welke foci in het bestralingsveld liggen en dienen te worden behandeld of verwijderd vóór de radiotherapie. Als deze foci na de bestraling moeten worden verwijderd bestaat namelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van osteoradionecrose. In de literatuur zijn meerdere artikelen beschikbaar waar dit probleem wordt beschreven, maar, in tegenstelling tot studies waarin de preventie van o.a. mucositis, cariës en hyposialie is onderzocht, bestaan er geen goed gecontroleerde studies waarin gecombineerd al deze aspecten zijn bestudeerd. Vooral het huidige beslispatroon over het verwijderen van foci is gebaseerd op empirisch bewijs. Bruikbare hulpmiddelen hierbij zijn de zogenaamde 'dental risk factors' en de 'malignancy related risk factors' (tabel 1 en 2). ^{780 781} Op basis van de 'dental risk factor' en de 'malignancy-related risk factor', de aanwezigheid van strategische gebitselementen en de algehele indruk, wordt besloten welke foci verwijderd worden. Dit wordt ten minste twee weken vóór de start van de radiotherapie uitgevoerd zodat extractiewonden kunnen genezen. ⁷⁸² Het parodontium dient vrij van ontsteking te zijn. Hiertoe wordt het gebit uitgebreid gereinigd en krijgt de patiënt instructie over mondhygiëne. Tevens worden preventieve maatregelen genomen om bijwerkingen op de orale mucosa, de dentitie en het kaakbot te voorkomen of te beperken. De tijdelijke en permanente bijwerkingen die kunnen optreden, worden besproken.

Tabel 1 Klinische en röntgenologische 'dental risk factor' (DRF)

Parodontale ontstekingen
 Pocketdiepte > 6 mm
 Gingiva recessie > 6 mm
 Spontane gingiva bloeding
 Furcaties
 Mobiliteit > 2 mm
 Diepe cariës
 Wortelcariës ≥ 0,5 van de wortelomtrek
 Periapicale granulomen
 Interne en externe wortelresorptie
 A-functionele elementen
 Gedeeltelijk geïmpacteerd elementen
 Wortelresten

Volledig geïmpacteerde elementen met folliculaire cyste
 Slechte mondhygiëne
 Slechte motivatie
 Patiënt niet coöperatief

Tabel 2 'Malignancy-related risk factor' (MRRF)

Bestralingsdosis > 55 Gy
 Molaren in het bestralingsveld
 Gebitselementen dicht bij de tumor
 Tijd tot de radiotherapie < 14 dagen

Preventieve maatregelen

Mondhygiëne en fluoridegebruik

Om bestralingscariës te voorkomen is, naast optimale mondhygiëne door efficiënt poetsen, interdentale reiniging en fluoride-tandpasta, ook applicatie van natriumfluoridegel (neutrale NaF 1% LNA) noodzakelijk. ⁷⁸³ Patiënten worden geïnstrueerd vanaf het begin van de bestraling de gel om de dag op het gebit aan te brengen, gedurende vijf minuten, met behulp van individueel vervaardigde fluoridekappen, bij voorkeur voor het slapen gaan. Na de radiotherapie is geregelde controle van groot belang om de mondhygiëne op een hoog peil te houden. Het fluoridegebruik moet worden voortgezet zolang de hyposialie bestaat, dus gewoonlijk levenslang. Over het afbouwen van de fluoride profylaxe in geval van geleidelijk herstel van de speekselsecretie zijn geen gegevens bekend. Dit gaat vaak op ervaring, waarbij niet uit het oog mag worden verloren dat een te snelle afbouw kan resulteren in een plotseling sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van cariës. Als wordt afgebouwd, moet dit gebeuren onder strikte begeleiding door een tandheelkundig professional met voldoende inzicht in de speekselklierfysiologie na bestraling. Verminderen van de applicatie is alleen verantwoord bij een objectief herstel van de speekselproductie, in combinatie met een goede mondhygiëne!

Het gebruik van 1% neutrale NaF fluoridegel is een algemeen geaccepteerde toepassing gebaseerd op klinische ervaring en onderzoek. Andere toedieningsvormen van fluoride zijn onderzocht, maar tot nu toe bestaat onvoldoende bewijs dat deze fluoridepreparaten hetzelfde effect hebben. ^{781 784 785 786 787}

Gebitsprothese

Gebitsprothesen kunnen een bron van irritatie zijn voor het mondslijmvlies tijdens radiotherapie of chemoradiatie. Pijn en mucositis kunnen daardoor in ernst toenemen. Alle patiënten, bij wie de mucosa in het bestralingsveld komt te liggen of die chemoradiatie krijgen, wordt geadviseerd vanaf het begin van de bestraling geen prothese te dragen.

Mondspoelingen

Om de mucosa te reinigen en te bevochtigen wordt aangeraden vanaf het begin van de bestraling de mond 8-10 maal daags te spoelen. Het blijkt dat regelmatig spoelen belangrijker is dan het middel waarmee wordt gespoeld. ⁷⁸⁸ Patiënten worden geadviseerd te spoelen met een oplossing van zout en soda (1 theelepel NaCl en 1 theelepel Na₂CO₃ in 1 liter water). Deze oplossing lost slijm en debris goed op. Indien een ernstige mucositis (pseudomembranen) dreigt te ontstaan is, evenals bij patiënten die de mond zelf niet goed kunnen spoelen, aanvullend sprayen van de mondholte door een mondhygiënist geïndiceerd. Alcoholhoudende mondspoelmiddelen worden afgeraden in verband met extra irritatie van het mondslijmvlies. Spoelen met chloorhexidine heeft geen preventief effect op het ontstaan van mucositis; daarnaast heeft het een negatief effect op de orale flora. ^{789 790 791 792} Dergelijke mondspoelingen worden dan ook ontraden bij patiënten die radiotherapie of chemoradiatie krijgen.

Mucositis

Mucositis is een ontstekingsreactie van het mondslijmvlies die kan optreden als bijwerking van radiotherapie en/of chemotherapie. De eerste symptomen openbaren zich gewoonlijk aan het eind van de eerste bestralingsweek als een witte verkleuring en/of roodheid. Gedurende het verdere verloop van de radiotherapie kunnen pseudomembranen en ulceraties ontstaan. Mucositis is zeer pijnlijk en veroorzaakt problemen met eten, drinken, slikken en spreken gedurende de bestralingsperiode en vaak nog de eerste weken daarna. Mucositis geneest na de bestralingsperiode, wel blijft de orale mucosa dan verhoogd vatbaar voor mechanische beschadiging en infecties.

Veel onderzoek is gedaan naar verschillende middelen om mucositis ten gevolge van radiotherapie en/of chemotherapie te voorkomen of de ernst van de mucositis te verminderen. ⁷⁹³ Uit een meta-analyse blijkt dat er onvoldoende bewijs is om speciale aanbevelingen te kunnen doen ter preventie van mucositis. ^{794 795} Door radiotherapie en chemoradiatie treedt een verschuiving op in de samenstelling van de mondflora naar het voorkomen van meer pathogene micro-organismen. Naast de verhoogde kans op het ontstaan van cariës en orale infecties, zou deze verschuiving mogelijk ook een effect hebben op het ontwikkelen van mucositis. In verschillende onderzoeken is namelijk een relatie aangegeven tussen de aanwezigheid van Gram-negatieve bacteriën en het ontstaan van mucositis. ^{796 797 798} Selectieve eliminatie van mondflora en vooral van deze Gram-negatieve micro-organismen met behulp van PTA-tabletten of pasta (Polymyxine 2 mg, Tobramycine 1,8 mg, Amfotericine B 10 mg) resulteert in gerandomiseerde klinische studies niet tot significante objectieve vermindering of preventie van bestralingsmucositis. ^{799 800 801} Ook andere antibiotica tonen geen beschermend effect wat betreft het ontstaan van bestralingsmucositis. ⁸⁰² Een nieuwere toepassing is het toedienen van groeifactoren, zoals bijv. GM-CSF. Deze groeifactoren lijken een positief effect te hebben op de preventie van mucositis, maar hebben mogelijk een negatief effect voor de behandeling van de tumor. ⁸⁰³ Dit moet nog nader worden uitgezocht. Amifostine heeft mogelijk een preventieve werking op het ontstaan van mucositis, maar er is te weinig wetenschappelijke onderbouwing om dit standaard toe te passen. ^{804 805 806 807 808} Goede mondzorg lijkt wel bij te dragen tot een significant positief effect op de preventie van mucositis; deze uitkomst is gebaseerd op een trial bij 30 patiënten. ^{793 809} Om weefselbeschadiging, in de vorm van mucositis, door verstrooiing van de straling te voorkomen, kan bij patiënten met grote vullingen, metalen kronen of implantaten in het bestralingsveld, aangeraden worden om tijdens het bestralen een beschermkap (bijvoorbeeld de fluoridekappen) te dragen. Om de nauwkeurigheid van de bestraling te garanderen, moet de patiënt de beschermkap in de mond dragen tijdens het maken van het masker en tijdens de bestraling. ⁸¹⁰ Concluderend zijn er vele middelen onderzocht ter preventie van mucositis, maar voor geen enkel middel bestaat er voldoende bewijs.

Xerostomie

Xerostomie is het gevoel van een droge mond, terwijl hyposialie staat voor een verminderde speekselsecretie. Een hyposialie hoeft niet altijd ten grondslag te liggen aan xerostomie en omgekeerd. Ook de samenstelling van het speeksel is van belang. In circa tweederde van de gevallen bestaat er wel een samenhang tussen de mate van hyposialie en de mate van xerostomie. De mate van hyposialie en het herstel van de speekselklierfunctie zijn vooral afhankelijk van de bestralingsdosis en het bestraalde speekselkliervolume. ⁸¹¹ Preventie van hyposialie blijft de meest efficiënte behandeling. Binnen de mogelijkheden van de bestraling zal gekeken moeten worden in hoeverre de speekselklieren buiten de bestralingsvelden kunnen worden gehouden. Met 3D conformatie radiotherapie (3D-CRT) en vooral met intensiteits gemoduleerde radiotherapie (IMRT) is het steeds vaker mogelijk om de dosis in een en soms van beide parotiden beneden de tolerantiedosis (gemiddelde dosis van 26 Gy) te houden. ^{812 813 814 815} De glandula parotis is de belangrijkste speekselklier voor gestimuleerde speekselproductie tijdens eten en spreken. De glandula submandibularis en de kleine speekselklieren zijn vooral belangrijk voor de ongestimuleerde continue speekselproductie. De samenstelling van het speeksel geproduceerd door de submandibularis en kleine speekselklieren bevat veel mucinen; mucinen hebben een erg belangrijke smeefunctie. Behalve behoud van functie van de parotiden is behoud van functie van de submandibularis en kleine speekselklieren van belang om klachten van xerostomie te vermijden. Subjectieve klachten van xerostomie, met name klachten van taai speeksel, zijn direct gecorreleerd met de gemiddelde dosis in de glandula submandibularis. ^{811 813} Daarnaast is er een relatie tussen de gemiddelde dosis in de glandula submandibularis en de glandula parotis en de kans op het ontstaan van xerostomie. Bij gelijkblijvende dosis in de parotis neemt de kans op xerostomie toe bij toename van de dosis in de glandula submandibularis. Met chirurgische transpositie van de glandula submandibularis naar de submentale regio in combinatie met 3D-CRT of IMRT lijkt het mogelijk van de functie van de glandula submandibularis te behouden. ^{816 817}

Het is gebleken dat het gebruik van pilocarpine na radiotherapie een positief effect heeft op verbetering van xerostomie door de speekselproductie te stimuleren bij patiënten waarbij nog enige restfunctie bestaat van de grote en/of kleine speekselklieren. ^{818 819 820 821 822}

Daarentegen heeft pilocarpine tijdens bestraling geen beschermend effect op het ontstaan van xerostomie; radiatieschade aan de speekselklieren wordt met pilocarpine niet voorkomen. ⁸²³

Een andere benadering ter voorkoming van radiatieschade, zoals xerostomie en mucositis, is het gebruik van 'radioprotectors' zoals amifostine, een zogenaamde 'radical scavenger'. Studies laten weliswaar een significant effect zien op preventie van acute en late xerostomie, maar dit zijn op één na (Brizel) kleine studies en vormen derhalve onvoldoende bewijs om amifostine standaard toe te passen. ^{804 824 825}

Daarnaast zijn er praktische bezwaren, zoals de dagelijkse intraveneuze toediening van amifostine. Er zijn nog onvoldoende aanwijzingen dat subcutane toediening even effectief is als intraveneuze toediening. Het frequent optreden van bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en hypotensie is een ander praktisch bezwaar.⁸²⁶ Tenslotte zijn er nog steeds zorgen over een potentieel tumorbeschermend effect; alhoewel dat in trials niet is aangetoond, maar de follow-up van deze trials is nog relatief kort.⁸²⁵ Bij eenmaal opgetreden xerostomie resteert alleen een symptomatische behandeling. Als de speekselproductie nog is te stimuleren met gustatoire of mechanische stimuli, kan met bijvoorbeeld zuurtjes, vitamine C tabletten, pepermunt en kauwgom (suikervrij bij dentate), een goed resultaat worden bereikt. Ook pilocarpine kan een gunstig effect hebben op stimuleren van resterende speekselklierproductie. Als stimulatie onvoldoende speeksel oplevert, resteert symptomatische behandeling van de droogheidsklachten met mondspoelmiddelen en speekselsubstituten.^{827 828 829} Tot nu toe is geen speekselsubstituut beschikbaar dat effectief is bij alle patiënten en het is dan ook de moeite waard verschillende substituten te proberen.⁸³⁰

Candidiasis

Door een veranderde locale afweer onder invloed van tumor, radiotherapie, chemotherapie, door hyposialie en veranderde speekselsamenstelling kan orofaryngeale candidiasis ontstaan. Het mondslijmvlies vertoont wit-gele, puntvormige tot confluerende verhevenheden. Dit beslag is gewoonlijk afstrijkbaar.

De incidentie van orofaryngeale candidiasis varieert afhankelijk van de patiëntenpopulatie. Preventie van orofaryngeale candidiasis bij patiënten die met chemotherapie en/of radiotherapie worden behandeld voor een maligniteit is het meest effectief (RR=0.47; betrouwbaarheidsinterval 0.29-0.78) met middelen die volledig of deels systemisch werken (geabsorbeerd worden via de tractus gastro-intestinalis). Deze resultaten komen uit de recente Cochrane review.⁸³¹ Deze review omvat na selectie 28 trials en 4226 patiëntendata. Lokaal werkende middelen lijken niet significant effectief in de preventie van orofaryngeale candidiasis met als enige uitzondering een mogelijk beschermend effect van amphotericine B (RR=0.43; betrouwbaarheidsinterval 0.20-0.94).

De winst van preventieve behandeling met een systemisch werkend antimycoticum moet afgewogen worden tegen potentiële toxiciteit van de behandeling. De Cochrane review kan hierover geen uitspraak doen, omdat de patiëntenpopulaties te divers zijn en ook de incidentie van orofaryngeale candidiasis sterk varieerde (5-100% met een gemiddelde van 50%). Bij een incidentie van 20% is de "numbers needed to treat" 9.

Het is moeilijk om op grond van deze review conclusies te trekken voor patiënten met een hypofarynxcarcinoom; het merendeel van de studies in deze review heeft betrekking op patiënten met haematologische maligniteiten en/of langdurige neutropenie.

In een tweede Cochrane review is gekeken naar de beste behandeling bij eenmaal ontstane orofaryngeale candidiasis.⁸³² De review had betrekking op slechts 400 patiënten; alleen ketoconazol en clotrimazol bleken effectief te zijn. Conclusies: indien voor preventie wordt gekozen, geniet een systemisch werkend antimycoticum de voorkeur. En voor behandeling van orofaryngeale candidiasis lijkt een systemisch werkend middel ook de beste keuze.

Mondzorg

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/v (incl. duur)
Feber, T 1996	B	RCT	40		Bestraling patiënten met 50% of meer van de mond in het bestralingsgebied	zout mondspoeling 0.9%	mondspoeling met waterstofperoxide
Dodd MJ, 2000	A2	RCT	142 (51 CHX, 42 'magic' 49 zout-soda)	chemotherapie patiënten	chemotherapie patiënten Karnofsky score > 60 %	A mondspoeling chloorhexidine 0.12% B "magic" mondspoeling C zout-soda mondspoeling, 12 dagen	

Spijkervet FKL, 1989	B	Prospectief vergelijkend onderzoek	30		radiotherapie patiënten >50 Gy parotis+submandibularis in het bestralingsveld	mondspoeling 0.1 % chloorhexidine, 5 weken	placebo mondspoeling 5 weken
Jansma J, 1989	B		7	edentate patiënten met xerostomie gemidd. bestralingsdosis 50 Gy		A controle, 6 weken B 1% NaF appl. om de dag, 6 weken C 1% NaF appl. 1x per week, 6 weken D 0.05% NaF, 6 weken mondspoeling 1x per dag, 6 weken	elk experimenteel 5 weken
Sutherland SE, 2001	A1	Meta-analyse van RCT's	15 studies				
Stokman MA, 2006	A1	Meta-analyse van RCT's	45 studies		Preventie mucositis, hoofd-hals bestraling. Chemotheapie of chemo radiatie Engelstalige art.	A antiseptisch en antimicrobiële middelen B cytokines en groeifactoren C lokale applicaties D sucralfaat E amifostine F glutamine	Placebo of interventie, interventie
Antonadou,D 2002	B	RCT	45 (22 amifostine 23 geen amifostine)		≥ T2 Chemoradiatie (60-74 Gy en carboplatin	300mg/m2 p.d.amifostine 15-30 min voor elke bestraling via IV infuus in 5-10 min	Geen amifostine
Bourhis,J 2000	B	RCT	26 (13 amifostine 13 geen amifostine)		Stadium IV orofarynx, mondholte ,hypofarynx en larynx ca	150 mg/m2 Amifostine 15-30 min voor elke bestraling via IV infuus in 3 min	Geen amifostine
Koukourakis,M.I 2000	B	RCT	39 (19 amifostine 20 geen amifostine)		Bestraling op primaire tumor en hals	20 min voor elke bestraling 500mg subcutaan	Geen amifostine
Vacha 2003	B	RCT	50 (25 amifostine 25 geen amifostine)	Oro-/hypofarynx of larynx ca	Chemoradiatie 60 of 70 Gy en carboplatin	250 mg/m2 Amifostine <15 min voor elke bestraling via IV infuus in 10-15 min	Geen amifostine

Buntzel1998	B	RCT	39(24 amifostine 14 geen amifostine)	Stadium II-IV hoofd-hals ca	Alle patienten kregen chemoradiatie 60Gy en carboplatin	500mg/m2 Amifostine op dag1-5 en dag21-25 via IV infuus in 15 min	Geen amifostine
Rades 2004		RCT	39	Stadium II-IV hoofd-hals ca	Alle patienten kregen 60-70 Gy 9 patienten kregen ook chemotherapie (cisplatin/5-FU	200mg/m2 p.d.amifostine 15-30 min voor elke bestraling via IV infuus in 5 min	340mg/m2 p.d.amifostine 15-30 min voor elke bestraling via IV infuus in 5 min

Conclusies:

Het is van belang dat vóór de behandeling van het hypofarynxcarcinoom focusonderzoek wordt uitgevoerd door een tandheelkundig team, bestaande uit een kaakchirurg, een mondhygiënist en een tandarts.

[Niveau 4](#): D

Frequente mondspoelingen met zout/soda oplossing hebben een gunstig effect op het verminderen van mucositis.

[Niveau 3](#) : A2 Dodd⁷⁸⁸

B Feber⁷⁸⁹

Alcoholhoudende spoelingen leiden bij door bestraling ontstane mucositis tot meer irritatie van het mondslimvlies.

[Niveau 4](#): D

Chloorhexidine mondspoeling wordt alleen toegepast als de patiënt niet meer kan poetsen, om gingivitis en cariës te voorkomen.

[Niveau 2](#): A2 Dodd⁷⁸⁸

B Foote⁷⁹¹

C Spijkervet⁷⁹²

Bij bestraling van dentate patiënten speelt, naast een goede mondhygiëne, het appliceren van neutrale 1% NaF gel een belangrijke rol bij het voorkomen van bestralingscariës. Bij blijvende speekselvermindering wordt levenslange applicatie geadviseerd.

[Niveau 3](#): C Jansma⁷⁸³

Voor het gebruik van PTA tabletten (Polymyxine 2 mg, Tobramycine 1,8 mg, Amfotericine B 10 mg) als hulpmiddel ter preventie van bestralingsmucositis is onvoldoende bewijs om het standaard in te voeren.

[Niveau 1](#): A1 Clarkson⁷⁹³, Stokman⁷⁹⁴, Sutherland⁷⁹⁵

Er zijn onvoldoende bewijzen dat intraveneuze toediening van amifostine voor elke bestralingsfractie significant bestralingsmucositis kan voorkomen of de ernst kan doen verminderen.

[Niveau 2](#): A2 Clarkson⁷⁹³

B Antonadou⁸⁰⁴, Bourhis⁸⁰⁵, Koukourakis⁸⁰⁶, Buntzel⁸⁰⁸

Intraveneuze toediening van amifostine lijkt wel de kans op het optreden van acute en late xerostomie te kunnen voorkomen, al stuit dit op praktische bezwaren (bijwerkingen en kosten).

[Niveau 1](#): A2 Brizel⁸²⁴, Wasserman⁸²⁴

B Antonadou⁸⁰⁴

Met behulp van 3D conformatie radiotherapie en IMRT is het vaak mogelijk om de dosis in een of beide parotiden te beperken en hyposialie te voorkomen.

[Niveau 3](#): C Chao⁸¹², Eisbruch⁸¹³

Wanneer nog een restfunctie van de speekselklier bestaat heeft pilocarpine in een dosering van 3 dd 5 mg vaak een gunstig effect op xerostomie gerelateerde klachten.

[Niveau 1](#): A2 Johnson⁸²⁰, le Veque⁸²¹

C Horiot⁸¹⁹

Bij xerostomie resteert veelal slechts symptomatische therapie met gustatoire stimuli of speekselsubstituten.

Niveau 3: B Vissink⁸²⁹
C Jellema⁸²⁷, Regelink⁸²⁸

De toepassing van amifostine ter vermindering van xerostomie stuit op praktische bezwaren.

Niveau 3: B Rades⁸²⁶

Overwegingen:

Dagelijks intraveneus toedienen van amifostine stuit op praktische bezwaren en gaat vaak gepaard met hinderlijke bijwerkingen.

Voeding en dieettherapie

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat, gezien de complexe voedingsproblematiek, een gespecialiseerd diëtist deel uit dient te maken van het team dat patiënten met een hypofarynxcarcinoom behandelt.

De diëtist neemt de patiënt vanaf het moment van diagnose in behandeling om de voedingstoestand te beoordelen, te bewaken en indien nodig te verbeteren.

Radiotherapie en chemoradiatie

De voedings- en vochtinname verdient zowel tijdens als na de behandeling intensieve aandacht.

Voedingsbehoefte tijdens radiotherapie en chemoradiatie

Tijdens radiotherapie en chemoradiatie dient 130% tot 150% van het basaalmetabolisme aan energie en 1,0 - 1,5 gram eiwit per kg lichaamsgewicht per dag te worden toegediend (BMI 18,5 - 27).

Orale voeding

Het geven van individuele dieettherapie door de gespecialiseerde diëtist, heeft de voorkeur boven voedingsbegeleiding door andere hulpverleners en/of het geven van standaard suppletie met drinkvoeding.

Gastrostomie

Wanneer de orale voeding niet meer in de voedings- en vochtbehoefte kan voorzien, is aanvullende of volledige sondevoeding geïndiceerd, om gewichtsverlies en dehydratie te beperken.

Bij patiënten die chemoradiatie ondergaan verdient het plaatsen van een gastrostomie voorafgaand aan de behandeling de voorkeur, vanwege het grote risico op langdurige sondevoeding gedurende de bestralings- en revalidatieperiode.

Wanneer voorafgaand aan de behandeling al verwacht wordt dat langdurige sondevoeding nodig zal zijn, dient een preventieve gastrostomieplaatsing te worden overwogen.

Het afbouwen van de sondevoeding en het verwijderen van de gastrostomie dient in overleg met de diëtist plaats te vinden. De gastrostomie wordt pas verwijderd als enige tijd voldoende orale voedselinname is bereikt.

Chirurgie

Het energie- en eiwitgehalte van de perioperatieve sondevoeding dient te worden aangepast aan de individuele behoefte. Het gebruik van de (sonde)voeding en het gewichtsverloop dienen regelmatig te worden geëvalueerd.

Immunonutritie

Op grond van de beschikbare literatuur is er geen plaats voor het gebruik van immunonutritie in de perioperatieve fase bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom.

Start orale voeding na chirurgie

Na chirurgie wordt de patiënt postoperatief gevoed met sondevoeding, waardoor een sufficiënte inname wordt gegarandeerd. De orale voeding kan in geval van ongestoorde wondgenezing vanaf de 7e dag postoperatief worden gestart en kan geleidelijk worden opgebouwd naar een sufficiënte voeding met een normale consistentie.

Voedingsproblemen na chirurgie

Indien stoornissen in de slik- of passagefunctie of het reuk-/smaakvermogen leiden tot een verminderde voedsel-/vochtinname, dient de diëtist de dieetbehandeling te continueren tot een stabiele situatie is bereikt. De patiënt dient zo nodig te worden verwezen naar de logopedist (zie ook hoofdstuk [Slikrevalidatie](#)).

Revalidatieperiode

Wanneer de Richtlijnen Goede Voeding niet haalbaar zijn als gevolg van voedingsproblemen door de behandeling, dient te worden gestreefd naar een adequate en zo nodig een voedingsstofverrijkte voeding.

Voeding in de palliatieve fase

Dieetmaatregelen bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom en een beperkte levensverwachting zijn gericht op het welbevinden van de patiënt, dat wil zeggen dat de kwaliteit van leven belangrijker is dan de effecten van de voeding op lange termijn.

Voeding verrijkt met EPA bij tumor geïnduceerde cachexie

Er is op dit moment onvoldoende bewijs om EPA-verrijkte voeding te adviseren bij patiënten met progressief gewichtsverlies ten gevolge van tumor geïnduceerde cachexie.

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Op het moment van diagnose verkeert ongeveer 20-55% van de patiënten met een hoofdhalscarinoom in een slechte voedingstoestand^{833 833 835 835 837}. Tijdens de behandeling loopt dit percentage verder op, als gevolg van de bijwerkingen van de behandeling. Ondervoeding bij ziekte, oftewel een verslechterde voedingstoestand, wordt gedefinieerd als een tekort aan energie en voedingsstoffen in het lichaam als gevolg van ziekte⁸³⁸. Hoewel verschillende criteria worden gebruikt en een gouden standaard voor het vaststellen van ondervoeding ontbreekt, is ongewenst gewichtsverlies het meest gebruikte klinische criterium voor een slechte voedingstoestand. Uit onderzoek in Nederland bij 64 geopereerde patiënten met een hoofdhalscarinoom bleek preoperatief gewichtsverlies van meer dan 10% in 6 maanden een significante voorspeller voor het optreden van postoperatieve complicaties. De voorspellende waarde van andere parameters, zoals het percentage van het ideale gewicht, de vetvrije massa in kilogram en het albumine, bleken in dit onderzoek gering⁸³³. Gewichtsverlies heeft, onafhankelijk van de TNM-classificatie, een voorspellende waarde voor de ziektevrije overleving en mortaliteit^{839 840 841}. Een slechte voedingstoestand heeft een negatieve invloed op het ziektebeloop en het resultaat van de behandeling^{842 843}. Complicaties, zoals vertraagde wondgenezing en mucositis, duren langer en verlopen heftiger en de immunologische afweer is verminderd^{842 844 845 846}. De ondervoede patiënt ervaart bovendien vaak een slechtere kwaliteit van leven.

Ondervoeding bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom heeft verschillende oorzaken. Slikklachten komen veelvuldig voor op moment van diagnose en zorgen voor een verminderde voedsel- en vochtinname^{847 848}. De voeding van de patiënt met een hypofarynxcarcinoom kan op dat moment al onvolwaardig zijn als gevolg van overmatig gebruik van alcohol en tabak. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat patiënten met een tumor in het hoofd-hals gebied een verhoogde cytokineproductie hebben, hetgeen kan resulteren in een verhoogd metabolisme⁸⁴⁹. De noodzakelijke antitumorbehandelingen (radiotherapie, chemoradiatie en chirurgie) verstoren altijd de orale inname, waardoor, indien onbehandeld, de voedingstoestand verder verslechtert.

Dieettherapie fungeert als ondersteuning van de medische behandeling. Het vermindert de kans op complicaties en heeft tevens een positief effect op het fysiek en emotioneel functioneren van de patiënt^{850 851}.

Tabel: Voeding en dieettherapie (zie [bijlage 20](#))

Wetenschappelijke onderbouwing

Radiotherapie en chemoradiatie

Tijdens radiotherapie of chemoradiatie is de orale inname in toenemende mate verminderd of niet meer

mogelijk, onder meer door de mucositis, schimmelinfecties, xerostomie, veranderde speekselviscositeit en smaakveranderingen (smaakverlies) ^{852 853} Vooral geaccelereerde en gehyperfractioneerde bestralingschema's en chemoradiatie gaan gepaard met een hoge morbiditeit, die de orale inname niet of onvoldoende mogelijk maken ⁸⁵² Als gevolg hiervan verliest een groot deel van de patiënten (37%) meer dan 10% van hun gebruikelijke lichaamsgewicht, zowel bij gebruik van sondevoeding die tijdens de behandeling wordt gestart als zonder sondevoeding ⁸⁵⁴ Uit een onderzoek bij 47 patiënten met verschillende hoofd-halstumoren die chemoradiatie ondergingen, bleek dat het gewichtsverlies na chemoradiatie doorgaans wel stabiliseert, maar van de meeste patiënten niet terugkomt op het niveau van voor de behandeling ⁸⁵⁵ In dit onderzoek is de Body Mass Index van de patiënten na de behandeling niet bekend.

Als gevolg van de radiotherapie of chemoradiatie treedt doorgaans vanaf de derde week van de behandeling smaakverlies op, waarbij de smaak meestal gedurende de behandeling grotendeels verdwijnt ⁸⁵² Na de behandeling wordt de smaak geleidelijk beter, om na circa 1 jaar weer op het normale tot bijna-normale niveau terug te keren. Xerostomie is doorgaans irreversibel, tenzij speekselkliersparende maatregelen zijn getroffen ^{852 856} Na chemoradiatie verbetert de orale intake in de meeste gevallen wel. Uit één onderzoek blijkt dat bijna driekwart van de patiënten 18 maanden na chemoradiatie weer normaal kan slikken, terwijl slechts de helft van de patiënten die tijdens de behandeling sondevoeding gebruikten 18 maanden na de behandeling weer een volledig orale voeding kan gebruiken ⁸⁵⁵ Uit ander onderzoek bleek dat 81% van de patiënten 1 jaar na de behandeling een orale voeding kon gebruiken ⁸⁵⁷ De consistentie van de voeding dient echter na de behandeling vaak te worden aangepast. Zo gebruikt een groot deel (82%) van de patiënten 1 jaar na chemoradiatie alleen zachte voeding ⁸⁵⁸ Twintig tot veertig procent van de patiënten heeft gedurende 3 tot 12 maanden sondevoeding nodig in verband met dysfagie en aspiratie ^{857 859}

Voedingsbehoefte tijdens radiotherapie en chemoradiatie

Over de invloed van radiotherapie of chemoradiatie op het metabolisme is nog weinig bekend. Uit één onderzoek bleek dat bij een gemiddelde energie-inname van ca. 120% van het basaalmetabolisme (= metabolisme tijdens rust plus de extra energie die wordt verbruikt door opname, absorptie en verwerking van voedsel) en een eiwitinname van gemiddeld 0,9 gram per kg actueel lichaamsgewicht toch nog een gewichtsverlies van gemiddeld 5 kg optrad gedurende de bestralingsperiode ⁸⁶⁰ Uit twee andere onderzoeken bleek dat het basaalmetabolisme in de loop van de bestralingsperiode niet toenam ^{861 862} De onderzoekspopulaties in deze twee studies waren echter zeer klein. Uit recent onderzoek bij patiënten met hoofdhalstumoren die radiotherapie hebben ondergaan (n=19) bleken patiënten bij een energie-inname van 30-40 kcal per kg lichaamsgewicht gemiddeld 3.3 kg ± 3.0 kg af te vallen tijdens de bestralingsperiode ⁸⁶³ In een ander onderzoek is het rustmetabolisme van 18 patiënten met een tumor in het hoofd-hals gebied die chemoradiatie ondergaan bepaald met behulp van indirecte calorimetrie en is dit vervolgens vergeleken met een berekening van het rustmetabolisme volgens de formule van Harris&Benedict ⁸⁶⁴ Het rustmetabolisme gemeten volgens indirecte calorimetrie bleek een U-vorm te hebben: verhoogd vóór en aan het einde van de behandeling. De verlaging van het rustmetabolisme in het midden van de bestralingsperiode is waarschijnlijk het gevolg van gewichtsverlies. De verhoging aan het eind van de behandeling zou kunnen worden verklaard door de verhoogde stress door de effecten van de behandeling. De berekening volgens de Harris&Benedict formule bleek het rustmetabolisme echter gedurende de hele behandelingsperiode te onderschatten.

Orale voeding (zie bijlage 23)

Er zijn verschillende studies verricht naar de invloed van dieetadviezen op de orale inname, voedingstoestand en kwaliteit van leven. In een gerandomiseerde studie ⁸⁶⁵ werden 75 patiënten verdeeld over 3 groepen, waarbij één groep dieetadviezen kreeg op basis van 'gewone' voeding, één groep 2 pakjes aanvullende drinkvoeding per dag kreeg zonder dieetadviezen en één controlegroep voeding naar eigen inzicht gebruikte (zonder dieetadviezen en/of drinkvoeding). Zowel in de groep van patiënten die dieetadviezen kreeg als in de groep die aanvullende drinkvoeding kreeg verbeterde de orale inname gedurende de radiotherapie, echter alleen de groep die dieetadviezen had gekregen kon de orale inname op lange termijn handhaven (p=0.005). Van de groep patiënten die dieetadviezen kreeg kon 82% de voedingstoestand handhaven of verbeteren, tegenover 24% van de patiënten die alleen aanvullende drinkvoeding kregen (p<0.001). Voorts had de groep patiënten die dieetadviezen kreeg een verbetering van de kwaliteit van leven tijdens en na de radiotherapie, terwijl de overige groepen geen verbetering vertoonden.

In een andere studie werd het geven van intensieve diëettherapie, zo nodig met behulp van drinkvoeding, vergeleken met standaardbegeleiding door de verpleegkundige ⁸⁵¹ De groep patiënten met intensieve diëetbegeleiding had een gemiddelde gewichtsafname van 0,4 kg gedurende de behandeling, terwijl de

groep die standaardbegeleiding kreeg een gemiddeld gewichtsverlies van 4,7 kg had ($p < 0.001$). Ook had de groep patiënten die slechts standaardbegeleiding ontving een significante verslechtering en minder snel herstel van de algemene kwaliteit van leven en fysiek functioneren dan de groep die intensieve dieettherapie kreeg ($p = 0.009$). In een ander onderzoek waarin het geven van uitgebreide dieetadviezen is vergeleken met een controlegroep zonder dieetadvisering, bleek dat de patiënten die geen dieetadviezen hadden gekregen een significante daling van de antropometrische parameters (gewichtsverloop, triceps huidplooi, bovenarmomtrek, bovenarmspieroemtrek en Body Mass Index) hadden, terwijl deze parameters stabiel bleven in de groep patiënten die wel dieetadviezen had ontvangen ($p < 0.0001$). ⁸⁶⁶

Sondevoeding (zie bijlage 21)

Wanneer orale aangepaste voeding niet meer in de voedings- en vochtbehoefte kan voorzien, is sondevoeding als aanvullende of vervangende voeding geïndiceerd.

Er zijn een aantal voorspellende factoren ten aanzien van het optreden van ernstig gewichtsverlies c.q. langdurige sondevoeding tijdens radiotherapie of chemoradiatie:

- gewichtsverlies $>5\%$ binnen 1 maand of $>10\%$ binnen 6 maanden vóór aanvang van radiotherapie/chemoradiatie ⁸⁶⁷
- behandeling met chemoradiatie ^{855 867 868}
- postoperatieve radiotherapie ⁸⁶⁹
- alcoholabusus ⁸⁶⁹.

Het afbouwen van de sondevoeding en het laten verwijderen van een gastrostomie dient altijd in overleg met de diëtist plaats te vinden. De snelheid van afbouwen van de sondevoeding is afhankelijk van o.a. de slikfunctie, de orale energie- en eiwitinname en de orale vochtinname. De sondevoeding kan worden gestaakt wanneer de orale (aangepaste) voeding volledig in de voedings- en vochtbehoefte kan voorzien. De gastrostomie kan pas worden verwijderd bij een bewezen voldoende orale inname en een goed, stabiel lichaamsgewicht.

Gastrostomie

Bij een verwachte sondevoedingsduur van meer dan vier tot zes weken is een gastrostomieplaatsing geïndiceerd ⁸³⁸. Patiënten geven de voorkeur aan een gastrostomie vanwege het minder stigmatiserend effect, minder optreden van oesofageale reflux en aspiratie ⁸⁷⁰. Ook blijkt uit verschillende prospectieve studies dat de effectieve voedingsinname bij een neusmaagsonde kleiner is dan bij een gastrostomiesonde ^{871 872 873 874 875}. Verschillende, deels retrospectieve, onderzoeken hebben aangetoond dat het plaatsen van een gastrostomie voorafgaand aan de behandeling resulteert in een significante vermindering van gewichtsverlies, minder ziekenhuisopnames i.v.m. dehydratie en minder verslechtering van de kwaliteit van leven, vergeleken met patiënten die tijdens de behandeling starten met sondevoeding via een gastrostomie of neussonde ^{867 876 877 878 879}. Daarentegen is tevens gerapporteerd dat patiënten met een gastrostomie langer sondevoeding gebruikten en vaker gedilateerd moesten worden dan patiënten met een neussonde ⁸⁶⁹. Tijdens gebruik van sondevoeding dient de patiënt wel gestimuleerd te worden om te blijven slikken (zie ook hoofdstuk [Slikrevalidatie](#)).

Chirurgie

Sondevoeding als aanvullende of volledige voeding is noodzakelijk als de orale inname niet of onvoldoende mogelijk is om de voedingstoestand te handhaven of te verbeteren. Dat kan preoperatief aan de orde zijn als de patiënt in een slechte voedingstoestand verkeert en er enige wachttijd is. Dat kan postoperatief aan de orde zijn als de orale inname gedurende enige tijd (7-10 dagen) onvoldoende mogelijk is.

Perioperatieve voedingsbehoefte

Er is nog geen goed onderzoek verricht naar de energie- en eiwitbehoefte patiënten met tumoren in het hoofd-hals gebied in de perioperatieve periode. De hoeveelheid en samenstelling van de postoperatieve sondevoeding wordt aangepast aan de individuele behoefte. In de praktijk wordt daarvoor gebruik gemaakt van twee methoden. De Harris&Benedict formule berekent het basaalmetabolisme op basis van geslacht, leeftijd, lengte en gewicht ⁸⁸⁴. Daarnaast wordt al dan niet een toeslag berekend voor de mate van activiteit, koorts en lichamelijke stress (als gevolg van de operatie). In de postoperatieve periode komt de energiebehoefte voor hoofd-hals oncologische patiënten hiermee uit op ca. 120% tot 150% van het basaalmetabolisme. Een andere manier is het toepassen van de vuistregel '35 kcal per kg actueel lichaamsgewicht'. Praktijkervaring heeft namelijk geleerd dat minimaal deze hoeveelheid calorieën nodig is

om gewichtsverlies in de vroege postoperatieve periode te voorkomen.⁸⁶³ De eiwitbehoefte wordt geschat op 1,2 tot 1,5 gram eiwit per kg actueel lichaamsgewicht.⁸⁸⁵ Overvoeding moet worden voorkomen, aangezien het kan resulteren in complicaties zoals het refeeding syndroom, hyperglycemie, hypertriglyceridemie en leververvetting.⁸³⁸ Het gebruik van de sondevoeding en het gewichtsverloop worden regelmatig geëvalueerd en zonodig wordt de voeding bijgesteld. Op geleide van de orale inname kan de sondevoeding weer worden afgebouwd, in overleg met de diëtist.

Immunonutritie (zie bijlage 22)

Men spreekt van immunonutritie na toevoeging van één of meer (voedings)stoffen aan orale voeding of sondevoeding. Naast een bron voor eiwit en energie zouden immunonutriënten een positief effect hebben op het immuunsysteem.⁸⁸⁶ De meest voorkomende toevoegingen zijn arginine, glutamine, omega-3-vetzuren, nucleotiden en Medium Chain Tryglicerides (MCT-vetzuren).

Er zijn drie meta-analyses uitgevoerd, waarin zowel pre- als postoperatieve studies zijn opgenomen.^{887 888 889} De meta-analyse van Heyland et al. is het meest volledig. Toediening van immunonutriënten rond electieve chirurgische ingrepen gaat samen met een reductie van het aantal infecties (RR 0.53, 95% b.i. 0.42 - 0.68) en een kortere ziekenhuisopname (- 0.76 dagen, 95% b.i. -1.14 - -0.37).⁽⁸⁸⁸⁾ De meta-analyses betreffen echter studies bij patiënten met verschillende ziektebeelden, waarbij niet duidelijk is hoeveel patiënten met een hypofarynxcarcinoom zijn geïnccludeerd.

Er zijn vier gerandomiseerde clinical trials verricht met immunonutritie bij patiënten met hoofdhalstumoren, waarvan één studie⁸⁹⁰ is opgenomen in de meta-analyse van Heyland et al.. Uit slechts één studie bleek dat patiënten die postoperatieve sondevoeding met arginine, visvetzuren en nucleotiden kregen significant minder postoperatieve infecties hadden (intention-to-treat analyse: $p < 0.02$, actuele therapie-analyse: $p < 0.04$). Preoperatieve sondevoeding (verrijkt/standaard) had geen effect op het optreden van postoperatieve complicaties. In de overige drie studies had immunonutritie geen gunstig effect op het optreden en de ernst van de complicaties en opnameduur.^{841 844 893}

Er zijn tevens artikelen verschenen die het gebruik van argininerijke immunonutritie (sondevoeding) bij ernstig zieke patiënten in verband brengen met een verhoogde mortaliteit door een ongewenste toename van stikstofoxide (NO).^{892 893}

Start orale voeding na chirurgie

In Nederland wordt postoperatief sondevoeding toegediend. De duur van de sondevoeding wisselt per instelling, maar varieert tussen 7 en 10 dagen. Bij een ongecompliceerd verloop wordt na de 7e dag gestart met orale voeding, bestaande uit of helder vloeibare dranken of dun vloeibare voeding. Vervolgens wordt de voeding via gemalen voeding opgebouwd naar normale voeding. Omdat in de meeste gevallen radiotherapie heeft plaatsgevonden voorafgaand aan de chirurgie, zal in veel gevallen de wondgenezing gestoord zijn, waardoor de benodigde duur van de sondevoeding langer dan 7 dagen zal zijn. Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van het tijdstip van starten met orale voeding op de wondgenezing en fistelvorming bij patiënten die chirurgie ondergaan vanwege een hypofarynxcarcinoom. Ook is bij deze patiëntengroep niet onderzocht hoe de orale voeding idealiter dient te worden opgebouwd.

Voedingsproblemen na chirurgie

Postoperatief kunnen de slikfunctie en de voedselpassage gestoord zijn, als gevolg van vernauwing van de farynx.⁸⁹⁵ Met name bij patiënten die chirurgie met farynxreconstructie hebben ondergaan, kunnen op lange termijn slik- of passageklachten aanwezig blijven. Uit een retrospectief onderzoek bleek dat zes maanden na de operatie 61% van de patiënten ($n=62$) een normale voeding met een vaste consistentie gebruikte en 29% een voeding met een zachte consistentie. De rest gebruikte of vloeibare voeding of sondevoeding. Na 1 jaar gebruikte 76% van de patiënten ($n=46$) een normale voeding met een vaste consistentie, 22% een zachte voeding en 1% vloeibare voeding.⁸⁹⁶ Uit retrospectief onderzoek blijkt reconstructie met een myocutane lap een risicofactor voor langdurige sondevoeding te zijn.⁸⁶⁹ Bij gelaryngectomeerden is de reuk verminderd, als gevolg van het ontbreken van een luchtstroom door de neus.^{897 898 899} Een verminderde reuk kan leiden tot een verminderde smaaksensatie. Een smaakstoornis kan resulteren in een veranderd voedingspatroon met risico op gewichtsverlies.⁹⁰⁰

Revalidatieperiode

In deze fase dienen de Richtlijnen Goede Voeding (= een voeding die voldoende energie en voedingsstoffen levert om de voedingstoestand te handhaven en toereikend is voor het dagelijks functioneren en gericht is op gezondheidsbevordering op lange termijn) te worden nagestreefd.⁹⁰¹ Als gevolg van de behandeling kunnen echter chronische voedingsproblemen ontstaan, hetgeen een volwaardige orale inname kan bemoeilijken. In dat geval dient te worden gestreefd naar een adequate

voeding (= een voeding die voldoende energie en voedingsstoffen levert om de voedingstoestand te handhaven en gericht is op de actuele situatie en op effecten op de middellange termijn).⁹⁰¹ Dieettherapie is in de revalidatieperiode gericht op het afbouwen van sondevoeding en verder opbouwen van de orale voeding en het leren omgaan met chronische klachten en beperkingen met betrekking tot het eten.⁽⁹⁰¹⁾ Immers, het niet normaal kunnen eten heeft, naast invloed op de voedingstoestand, ook invloed op de kwaliteit van leven.⁸⁵⁸ Slikrevalidatie onder begeleiding van een logopedist kan een belangrijke bijdrage leveren aan het verbeteren van de voedingstoestand (zie ook hoofdstuk [Slikrevalidatie](#)).

Voeding in de palliatieve fase

Als een patiënt zich in de palliatieve/terminale fase bevindt worden er andere eisen aan de voeding gesteld dan tijdens de curatieve fase. In de palliatieve/terminale fase worden twee begrippen met betrekking tot de voeding gehanteerd; adequate en palliatieve voeding. Een adequate voeding levert voldoende energie en voedingsstoffen om de voedingstoestand te handhaven en is toereikend voor het dagelijks functioneren. Adequate voeding is gericht op de actuele situatie en op effecten op middellange termijn, niet op gezondheidsbevordering op langere termijn.⁹⁰¹

Als er sprake is van progressieve ontwikkeling van de ziekte, het overlijden binnen enkele weken verwacht wordt en de symptomatische behandeling gericht is op reductie van klachten is palliatieve voeding aan de orde. Palliatieve voeding is primair gericht op het maximaal welbevinden en het oplossen of kunnen omgaan met klachten. Het handhaven van de voedingstoestand en het leveren van voldoende energie en voedingsstoffen is niet uitgesloten maar heeft geen prioriteit. Palliatieve voeding is gericht op de actuele situatie en op effecten op de korte termijn.⁹⁰¹

In de praktijk doen zich regelmatig situaties voor waarin een keuze tussen adequate en palliatieve voeding niet goed mogelijk is. Dat is bijvoorbeeld aan de orde als de keuze voor een behandeling nog wordt overwogen en de beslissing om met sondevoeding een adequate voeding te garanderen nog niet kan worden genomen. Dat is ook aan de orde als de prognose slecht is, maar de patiënt nog niet in een terminaal stadium verkeert. In die situaties kan een zo optimaal mogelijke voeding d.w.z. optimaal in de gegeven omstandigheden worden geadviseerd, rekening houdende met de mogelijkheden van dat moment en de wensen van de patiënt.⁹⁰¹ Indien er sprake is van een inoperabele obstructieve tumor is sondevoeding daarbij niet uitgesloten. De keuze voor een neus-maagsonde of gastrostomie is afhankelijk van de verwachte duur van de sondevoeding, aanwezige obstructieklachten en de wensen van de patiënt.⁹⁰³

Ten gevolge van de progressie van de ziekte kan tumor geïnduceerde cachexie optreden. Daarnaast kunnen specifieke voedingsproblemen als gevolg van de tumorgroei aanwezig zijn, zoals slik- en passageklachten, naast chronische bijwerkingen van eerdere behandeling(en). Voedingsproblemen hebben effect op het fysiek, psychisch en sociaal functioneren van de patiënt.⁹⁰³

Voeding verrijkt met EPA bij tumor geïnduceerde cachexie

Tumor geïnduceerde cachexie leidt tot progressief gewichtsverlies door afbraak van vet- en spierweefsel. Door de metabole ontregeling hebben hypercalorische voeding en eetlustbevorderende middelen een beperkt effect op het gewichtsverloop en de hoeveelheid spiermassa. Eicosapentaeenzuur (EPA) heeft een gunstig effect op mediators van cachexie. In een review zijn acht klinische studies onderzocht.⁹⁰⁴ Het betrof het gebruik van met EPA-verrijkte drinkvoeding en visoliekapsules met EPA. Vijf van de acht studies betroffen patiënten met een pancreaskopcarcinoom. Er zijn geen studies bekend waarbij het effect van EPA op tumor geïnduceerde cachexie bij hypofarynxcarcinoom is onderzocht. Uit de review blijkt dat er aanwijzingen zijn voor een gering positief effect van EPA-verrijkte drinkvoeding op gewichtsverlies bij patiënten met pancreascarcinoom. Wat betreft het effect van EPA-verrijkte drinkvoeding op de kwaliteit van leven en op tumorgroei zijn te weinig gegevens bekend.

Conclusies:

De voedingstoestand is op het moment van de diagnose bij 20-55% van de patiënten met een hoofd-halscarcinoom verslechterd en zal, indien onbehandeld, verder verslechteren als gevolg van de anti-tumorbehandeling.

Niveau 3: B Van Bokhorst-de van der Schueren⁸³³

C Lees⁸³⁴, Matthews⁸³⁵, Brookes⁸³⁶, Jager-Wittenaar⁸³⁷

Ernstig gewichtsverlies is een belangrijke voorspeller voor het optreden van postoperatieve complicaties en de prognose op lange termijn. Een slechte voedingstoestand heeft een negatieve invloed op het ziektebeloop, het resultaat van de behandeling en de kwaliteit van leven.

Niveau 3 : B Van Bokhorst-de van der Schueren⁸³³
C Ngyuen⁸³⁹, Regueiro⁸⁴⁰

Radiotherapie en chemoradiatie

De voedings- en vochtinname wordt zowel tijdens als na de behandeling verstoord door de bijwerkingen van radiotherapie en chemoradiatie.

Niveau 3: C Newman⁸⁵⁵, Ackerstaff⁸⁵⁷, List⁸⁵⁸

Voedingsbehoefte tijdens radiotherapie en chemoradiatie

Waarschijnlijk is 120% van het basaalmetabolisme aan energie en 1,0 gram eiwit per kg actueel lichaamsgewicht niet voldoende om gewichtsverlies te voorkomen tijdens radiotherapie.

Niveau 3: C Enig⁸⁵⁹

Er zijn aanwijzingen dat de energie- en eiwitbehoefte bij chemoradiatie hoger wordt in de loop van de behandelingsperiode.

Niveau 3: C Garcia-Peris⁸⁶⁴

Orale voeding

Het geven van dieetadviezen heeft een gunstige invloed op de orale inname, voedingstoestand en kwaliteit van leven van patiënten die radiotherapie ondergaan.

Niveau 2: A2 Ravasco⁸⁶⁵
B Isenring⁸⁵¹, Macia⁸⁶⁶

Gastrostomie

Het is aannemelijk dat bij aanwezigheid van risicofactoren (>5% gewichtsverlies binnen 1 maand/>10% gewichtsverlies binnen 6 maanden voorafgaand aan de behandeling, chemoradiatie, postoperatieve radiotherapie, alcoholabusus) het starten van sondevoeding (al dan niet via een gastrostomie) voorafgaand aan de behandeling het gewichtsverlies, het aantal ziekenhuisopnames in verband met dehydratie en verslechtering van de kwaliteit van leven reduceert.

Niveau 2: B Fietkau⁸⁷⁵, Lees⁸⁷⁹
C Beaver⁸⁶⁷, Scolapio⁸⁷⁷, Lee⁸⁷⁸

Chirurgie

De werkgroep is van mening dat de energiebehoefte postoperatief wordt geschat op 120-150% van het basaalmetabolisme, en de eiwitbehoefte op 1,2-1,5 gram eiwit per dag (BMI 18,5 - 27).

Niveau 4: D Goodwin⁸⁸⁵

Immunonutritie

Er is onvoldoende bewijs dat immunonutritie bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom een gunstig effect heeft op het optreden en de ernst van complicaties en de opnameduur.

Niveau 2: B Riso⁸⁴⁴, Snijderman⁸⁹⁰

Het gebruik van argininerijke sondevoeding in de perioperatieve fase gaat bij ernstig zieke patiënten mogelijk gepaard met een toename van de mortaliteit.

Niveau 2: B Atkinson⁸⁹², Bertolini⁸⁹³

Start orale voeding na chirurgie

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing voor het huidige gevoerd beleid ten aanzien van de duur van de sondevoeding en opbouw van de orale voeding na chirurgie bij patiënten met een hypofarynxcarcinoom in Nederland.

Niveau 3: B Rodriguez-Cuevas⁸⁹⁴

Voedingsproblemen na chirurgie

Patiënten die chirurgie hebben ondergaan kunnen langdurig last houden van klachten als slik- of passagestoornissen en reuk- en smaakstoornissen. De voeding dient hierop te worden aangepast.

Niveau 3; C Ward⁸⁹⁵, Julieron⁸⁹⁶

Revalidatieperiode

(Chronische) voedingsproblemen als gevolg van de behandeling kunnen het nastreven van de Richtlijnen Goede Voeding bemoeilijken.

Niveau 4: D Doornink⁹⁰¹, Vogel⁹⁰²

Voeding in de palliatieve fase

Adequate voeding in de palliatieve fase is gericht op het niet onnodig laten verslechteren van de voedingstoestand.

Niveau 4: D Doornink⁹⁰¹

Palliatieve voeding is gericht op maximaal welbevinden.

Niveau 4: D Doornink⁹⁰¹

Voeding verrijkt met EPA bij tumor geïnduceerde cachexie

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van EPA op tumor geïnduceerde cachexie bij patiënten met tumoren in het hoofd-hals gebied.

Niveau 3: B van der Meij⁹⁰⁴

Overwegingen:

Gastrostomie

Zowel bij het plaatsen en het gebruik van een neusmaagsonde als bij het plaatsen en het gebruik van een gastrostomie bestaat kans op complicaties. Neusmaagsondes vervaardigd uit polyurethaan (PUR) zijn geschikt voor langdurig gebruik, tot 6 weken. Siliconensondes zijn geschikt voor zeer langdurig gebruik⁸³⁸ Hoewel een PEG (percutane endoscopische gastrostomie) en PRG (percutane radiologische gastrostomie) beide effectief en veilig zijn, wordt in Nederland de PEG het meest toegepast. Ernstige complicaties (bv. peritonitis, entmetastasen, aspiratie) bij een PEG treden op bij minder dan 3%, terwijl kleine complicaties (bv. lekkage van maaginhoud, ileus, abces, cellulitis, infectie, pijn, verstopte sonde) bij 5-15% van de patiënten optreden⁸⁸⁰ Ernstige complicaties bij een PRG treden op bij 0-6% van de patiënten en kleine complicaties bij 3-15%.⁸⁸¹ Toediening van antibiotica-profylaxe kan de kans op infectie verkleinen.⁸⁸² De kans op complicaties is bij patiënten met een slechte voedingstoestand cq verminderde immunfunctie hoger dan bij patiënten die in een goede voedingstoestand verkeren en een goede immunfunctie hebben. Als gevolg hiervan is ook de kans op complicaties bij een therapeutische gastrostomie-plaatsing groter dan bij een preventieve gastrostomieplaatsing voorafgaand aan de behandeling.

In de literatuur zijn verschillende gevallen van het optreden van entmetastasen als gevolg van PEG-plaatsing gerapporteerd⁸⁸³ Het zeldzame risico op entmetastasen lijkt vooral op te treden als bij het plaatsen van de PEG gebruik wordt gemaakt van de 'pull'-methode, ook wel bekend als de techniek volgens Ponsky en Gauderer.

Voeding verrijkt met EPA bij tumor geïnduceerde cachexie

De dieetcompliance bij het gebruik van EPA-verrijkte voeding is vaak niet optimaal, tengevolge van de smaak en de verzadigingswaarde van de EPA-verrijkte drinkvoeding. Dit geldt overigens ook voor drinkvoeding zonder EPA.

Psychosociale zorg

Aanbevelingen:

De patiënt met een hypofarynxcarcinoom wordt, naast de medisch specialist, bij voorkeur gezien door een oncologieverpleegkundige en een maatschappelijk werker, welke gespecialiseerd zijn ten aanzien van psychosociale oncologische problematiek bij de patiënt met tumoren in het hoofd-hals gebied.

Lotgenotencontact dient te worden aangeboden, in het bijzonder bij patiënten die een laryngectomie ondergaan.

Bij psychosociale problematiek dient er een verwijzing plaats te vinden naar een psycholoog, psychiatrisch verpleegkundige of psychiater die aanvullende psychologische diagnostiek en psychologische hulp kan bieden. Deze hulpverlener dient ervaring te hebben in de hoofd-halsoncologie. Het verdient aanbeveling om deze begeleiding ook in de follow-up aan te bieden, tot een jaar na de behandeling.

Literatuurbespreking:

Psychosociale problematiek

Het hoofd-halsgebied speelt een belangrijke rol bij de identiteit en expressiviteit. Kanker in dit gebied kan grote gevolgen hebben voor de sociale interactie en voor het zelfbeeld van de patiënt. [701](#) [702](#) [703](#) Kanker in het hoofd-halsgebied en de behandeling ervan gaan vaak gepaard met mutilatie van hals en gelaat, met functiebeperkingen, zoals problemen met slikken en spreken en met klachten, zoals pijn, dyspnoe en vermoeidheid. [704](#) Als gevolg hiervan ontstaan vaak psychosociale problemen. [704](#) [705](#) [706](#) [707](#) In vergelijking met andere vormen van kanker komen depressies, angststoornissen en zelfmoord frequenter voor bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied. [708](#) Ook de invloed op het sociaal functioneren en op het werk is groot. Veel (ex) patiënten isoleren zich van familie en vrienden en een aantal patiënten is niet in staat hun vroegere werkzaamheden te hervatten. [709](#)

Of patiënten psychosociale problemen ontwikkelen, hangt mede af van hun gevoeligheid voor stress en aanpassingsvermogen, van de wijze waarop zij met hun ziekte en klachten omgaan en van de steun die zij daarbij ervaren van hun omgeving. [709](#) [710](#) [710](#) In hoeverre patiënten zich weten aan te passen aan hun ziekte hangt af van diverse factoren:

- Medische factoren: type, prognose, aard en omvang van de behandeling en bijwerkingen van de behandeling;
- Psychosociale factoren: mate van controleerbaarheid van de situatie en gehanteerde verwerkingsstrategieën; [712](#)
- Sociale factoren: socio-economisch milieu en ervaren sociale steun. [709](#) [710](#) [712](#) [713](#)

Een verlaagde zelfwaardering en een veranderd lichaamsbeeld, in combinatie met verminderd sociaal functioneren, geven een gevoel van verlies dat ten grondslag ligt aan depressieve gevoelens. In sommige retrospectieve studies is in 30-50% psychologische gespannenheid gevonden bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied, van enkele maanden tot jaren na de behandeling. [714](#)

De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een depressie na behandeling zijn een vergevorderd stadium van de ziekte, een slechtere lichamelijke conditie, het bestaan van depressieve symptomen voor de behandeling en het optreden van veel lichamelijke klachten na de behandeling. [710](#) [713](#) Verder blijkt dat het ontbreken van sociale steun duidelijk bijdraagt aan het voorspellen van depressiviteit tot drie jaar na de behandeling. [710](#) [713](#)

In de meeste studies blijkt dat leeftijd geen risico is voor een slechtere kwaliteit van leven of depressiviteit. [715](#)

Psychosociale factoren als angst, depressie en boosheid kunnen leiden tot aantasting van het lichaamsbeeld en verstoring van intieme seksuele relaties. [716](#) Omdat problemen in de seksualiteit invloed hebben op zowel de partner als de patiënt, zijn interventies meestal gericht op beiden.

Psychologische problemen van patiënten kunnen in de loop van de tijd veranderen, niet alleen qua omvang en intensiteit, maar ook qua inhoud. In het algemeen geldt hoe langer na de behandeling, hoe minder psychosociale problemen en hoe beter de kwaliteit van leven. [710](#) [712](#)

Vóór de diagnose bestaat er vaak een periode van spanning. De periode na de diagnose ervaren de meeste patiënten als bijzonder stressvol. [711](#) Terwijl men bezig is met het verwerken van de diagnose,

moeten belangrijke beslissingen worden genomen over de behandeling. De periode rondom de diagnose wordt gekenmerkt door angst als gevolg van onzekerheid en onvoorspelbaarheid van de ziekte en het verloop van de behandeling. ⁷¹⁷ Ook tijdens de behandeling komen emotionele spanningen vaak voor. Na de behandeling zijn patiënten vaak opgelucht dat de behandeling voorbij is, maar dan kunnen ook gevoelens ontstaan zoals vrees voor het terugkeren van de ziekte, het continu moeten omgaan met gezondheidsproblemen en functiestoornissen en lichamelijke en sociale beperkingen als gevolg van de behandeling. ⁷¹⁸

Als de ziekte terugkeert en de patiënt in de palliatieve fase belandt neemt de kans op lichamelijke symptomen en pijn toe, met gevolgen voor de psychische gesteldheid van de patiënt en met het risico op depressie, cognitieve disfuncties en psychiatrische morbiditeit. ^{703 719}

Bij patiënten met kanker worden emotionele en psychiatrische problemen vaak niet goed of te laat onderkend door artsen. ⁷¹⁵

Wanneer een patiënt symptomen vertoont als vermoeidheid, slechte eetlust, piekeren en slecht slapen die ernstig zijn en lang aanhouden, dient het gehele behandelteam zich ervan bewust te zijn dat die symptomen kunnen wijzen op een depressie.

Het gehele behandelteam moet de psychosociale problematiek bij patiënten signaleren en hen de nodige zorg bieden of adequaat doorverwijzen.

Er zijn diverse initiatieven ontplooid om te komen tot een screeningsinstrument, dat gebruikt kan worden om psychosociale problemen sneller en efficiënter te signaleren. ^{720 721}

Er bestaan ter signalering en objectivering van een depressie een aantal screeningslijsten. Een voorbeeld hiervan is de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Deze vragenlijst wordt gebruikt door psychiaters en psychiatrisch verpleegkundig consulenten.

Psychosociale interventies

Psychosociale hulpverlening kan steun bieden bij het omgaan met het ziek zijn, de verwerking en het vinden van een leefbare balans.

In het algemeen kunnen vijf vormen van psychosociale behandeling worden onderscheiden. ⁷²²

Advies is een van de belangrijkste vormen van hulpverlening. Naast inhoudelijke informatie hebben patiënten vaak ook behoefte aan aanwijzingen hoe ze met die informatie moeten omgaan en hoe ze kennis kunnen vertalen in daden of beslissingen.

Counseling is een niet-sturende manier van hulpverlening met als voornaamste doel de patiënt te helpen zicht te krijgen op onduidelijke en verwarrende gevoelens en een beslissing te nemen bij een emotionele keuze.

Psycho-educatie bestaat uit het geven van specifiek op de medische toestand en de persoonlijkheid van de patiënt toegespitste voorlichting. Door de kennis van de patiënt te vergroten, kan deze de ziekte beter accepteren, de ziekteverschijnselen beter hanteren, wordt onzekerheid gereduceerd en wordt therapietrouw verhoogd. ⁷²³

Psychotherapie is gericht op het verbeteren van psychologische klachten of symptomen. ⁷²³

Psychiatrische behandeling is geïndiceerd als sprake is van ernstige cognitieve stoornissen, psychose, depressie, delier of persoonlijkheidsstoornissen.

Uit een gecontroleerd, prospectief onderzoek bleek dat psychologische groepstherapie bij patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied leidde tot verbeteringen in kwaliteit van leven. ⁷²³

Verschillende disciplines zijn betrokken bij de psychosociale hulpverlening aan patiënten met kanker. ⁷²² In de diagnostische fase ziet de patiënt de medisch specialisten en daarnaast vaak ook een oncologie verpleegkundige. Ook andere paramedische professionals, zoals fysiotherapeuten, diëtisten, logopedisten, geestelijk verzorgers en maatschappelijk werkers spelen in de periode vóór en tijdens de behandeling en ook in de follow-up een essentiële rol in de psychosociale zorg. Daarnaast wordt er ook psychosociale zorg gegeven door huisartsen en wijkverpleegkundigen.

Er is een significant verschil in psychosociaal en lichamelijk functioneren bij patiënten die curatief behandeld zijn ten opzichte van patiënten die niet-curatief behandeld zijn.

Schriftelijke ondersteuning in de palliatieve fase kan gegeven worden in de vorm van de folders van het KWF: "Kanker als je weet dat je niet meer beter wordt", "Mensen vertellen over...kanker en sterven" en "Uitzaaiingen bij kanker" zijn hiervoor de aangewezen folders.

Psychosociale en lichamelijke factoren spelen een belangrijke rol voor de kwaliteit van leven na de behandeling. Het lijkt erop dat de rol van psychosociale factoren belangrijker is in het voorspellen van de kwaliteit van leven na de behandeling. Patiënten die moeilijk kunnen omgaan met problemen, zullen de bijwerkingen van de behandeling ook moeilijker accepteren. ⁷²⁴

Lotgenotencontact

Door veel patiënten wordt lotgenotencontact als belangrijke steun ervaren, zowel voor als na de behandeling. Lotgenotencontact resulteert in een aanzienlijke reductie van psychosociale problemen. ⁷²⁵
Bij patiënten met kanker in de hypofarynx moet in het geval van een larynxextirpatie vóór de operatie lotgenotencontact worden aangeboden. Dit verloopt via de patiëntenvereniging NSVG (Nederlandse Stichting voor Gelaryngectomeerden). Daarnaast is er ook de patiëntenvereniging Stichting Klankbord welke bedoeld is voor patiënten met kanker in het hoofd-halsgebied.

Conclusies:

Het grootste risico op psychosociale problemen lijkt op te treden bij patiënten met de meest uitgebreide mutilaties of lichamelijke symptomen en bij patiënten met terugkerende ziekte.

Niveau 3: C Jones⁷⁰³, Rogers⁷¹¹

De belangrijkste risicofactoren voor het ontwikkelen van een depressie na behandeling lijken een hoger stadium van de ziekte, een slechtere lichamelijke conditie, het bestaan van depressieve symptomen vóór de behandeling en het optreden van veel lichamelijke klachten na de behandeling.

Niveau 3: C De Leeuw^{710 713}

Psychosociale begeleiding en vroegtijdige onderkenning en registratie van psychosociale problemen zijn van groot belang en hebben een positief effect op de kwaliteit van leven.

Niveau 3: C Hammerlid⁷²⁴

Er zijn aanwijzingen dat lotgenotencontact in veel gevallen resulteert in een aanzienlijke reductie van psychosociale problemen.

Niveau 3: C Van den Borne⁷²⁵

Palliatieve zorg

Aanbevelingen:

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx

Palliatieve chemotherapie dient te worden overwogen bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd hypofarynxcarcinoom indien sprake is van een WHO performance status van 0-2 met meetbare tumor of evalueerbare klachten ten gevolge van tumorgroei, of als op korte termijn dergelijke klachten zijn te verwachten. Behandeling in studieverband heeft de voorkeur. Buiten studieverband is methotrexaat de primaire keuze; in geselecteerde gevallen kan worden gekozen voor combinatiechemotherapie (cisplatinum + 5-fluorouracil).

Palliatieve radiotherapie bij recidief of vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx

Palliatieve radiotherapie kan worden overwogen bij patiënten met een locoregionaal recidief of vergevorderd hypofarynxcarcinoom met klachten ten gevolge van de tumor of bij wie deze op korte termijn zijn te verwachten. Afhankelijk van conditie en levensverwachting kan fractionering worden geïndividualiseerd.

Palliatieve chirurgie

Palliatieve chirurgie van patiënten met een niet curatief te behandelen primair of recidief hypofarynxcarcinoom beperkt zich tot procedures waarbij door middel van 'debulking' met laser of diathermie verkleining van een obstruerende tumor wordt nagestreefd.

Pijnbestrijding

De werkgroep is van mening dat pijn bij patiënten met hypofarynxcarcinoom in eerste instantie dient te worden behandeld volgens de pijnladder van de WHO. Pijntherapie kan effectiever worden als patiënten voorlichting krijgen over de mechanismen van pijn en het optimaal gebruik van de medicatie. (zie ook de richtlijn [Pijn in de palliatieve fase](#))

Literatuurbespreking:

Algemene inleiding

Patiënten met primaire tumoren of recidief tumoren, voor wie geen curatieve behandeling meer bestaat, komen in aanmerking voor palliatieve behandeling.⁶¹⁵ Voor er met een palliatief beleid begonnen wordt, wordt de patiënt minimaal éénmaal besproken in een multidisciplinaire hoofd-halswerkgroep. Daar moet worden vastgesteld dat er geen curatieve opties meer zijn. De palliatieve behandeling is gericht op het zo lang mogelijk handhaven van een zo goed mogelijke kwaliteit van leven. Daarom vindt deze palliatieve behandeling zo dicht mogelijk bij huis plaats. De palliatieve zorg kan vanuit een NWHHT-centrum gecoördineerd worden en zonodig kan gespecialiseerde assistentie worden verleend in samenwerking met de perifeer specialist, huisarts of verpleeghuisarts.

Een palliatieve behandeling kan op de tumor gericht (b.v. chemotherapie, radiotherapie en chirurgie), en niet op de tumor gericht zijn. Voor de op de tumor gerichte palliatieve behandeling wordt in de literatuur geen voorkeur voor radiotherapie of chemotherapie gevonden. In het algemeen gaat bij een nog locoregionaal gelokaliseerd tumorproces de voorkeur uit naar palliatieve radiotherapie. Bij het gelijktijdig bestaan van metastasen op afstand heeft in het algemeen chemotherapie de voorkeur. In sommige gevallen kan chirurgie lokale klachten verhelpen.

Een apart onderdeel vormt de palliatieve zorg met aandacht voor symptoombestrijding:

- behandeling van lokale problemen zoals wondproblemen, ulceratie, bloeding, enzovoort;
- controleren van vitale functies zoals onder andere (onder)voedingsproblemen, metabole ontregeling, ademhalingsproblemen, enzovoort;
- pijnbestrijding.

Bij iedere palliatieve behandeling worden de bijwerkingen en morbiditeit van de ingrepen steeds afgewogen tegen de kans op de te verwachten winst aan kwaliteit van leven. Dit geldt ook voor het aanbrengen van een tracheostomie of een percutane gastrostomie voedingssonde. Deze afweging is zeer individueel bepaald. Met palliatieve chemotherapie of radiotherapie is tot nu toe geen effect op de overleving gezien. Ook 'niets doen' kan soms een goede optie zijn. Palliatieve zorg is niet specifiek voor het hypofarynxcarcinoom en voor richtlijnen over palliatieve zorg wordt verwezen naar bestaande literatuur ^{616 617}. Zie ook de 38 richtlijnen via www.pallialine.nl betreffende de palliatieve zorg.

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx

Onderzoek naar het effect van palliatieve chemotherapie, specifiek bij het lokaal gerecidiveerde of gemetastaseerde plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx is nauwelijks verricht. Omdat geen redenen bestaan te veronderstellen dat de gevoeligheid voor chemotherapie van het hypofarynxcarcinoom verschilt van die van plaveiselcelcarcinomen elders in het hoofdhalsg gebied, met uitzondering van de nasofarynx, zal hier gebruik worden gemaakt van de gegevens over palliatieve chemotherapie bij plaveiselcelcarcinomen van het hoofdhalsg gebied in het algemeen.

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofdhalsg gebied heeft een beperkte effectiviteit. De percentages van regressie van het tumorvolume van meer dan 50% (complete en partiele respons) liggen in de gepubliceerde gerandomiseerde studies meestal tussen 10-40%. [618](#) [619](#) [620](#) [621](#) [622](#) [623](#) [624](#) [625](#) [626](#) [627](#) [628](#) [629](#) [630](#) [631](#) [632](#) [633](#) [634](#) [635](#) [636](#) [637](#) Deze percentages zijn lager dan bij inductiechemotherapie.

Combinatiechemotherapie, vergeleken met monochemotherapie met methotrexaat of cisplatinum, laat in vrijwel alle studies hogere responspercentages zien, hoewel het verschil niet altijd significant is. Een meta-analyse van een aantal van deze studies [618](#) [619](#) [621](#) [623](#) [624](#) [625](#) [626](#) [627](#) [629](#) [630](#) [631](#) [632](#) [633](#) [634](#) [636](#) liet zien dat combinatiechemotherapie tot significant hogere responspercentages leidt, maar ook met significant meer bijwerkingen gepaard gaat, vooral met misselijkheid en braken. [620](#) In een studie werd chemotherapie (cisplatinum, bleomycine of een combinatie daarvan) vergeleken met een niet-behandelde groep [632](#) De overleving in de chemotherapiegroep was significant langer dan in de niet-behandelde groep met mediane overlevingscijfers van respectievelijk 4.2, 2.8 en 4.0 maanden versus 2.1 maanden. De mediane overleving bedraagt in de meeste gerandomiseerde studies 5-7 maanden. In vrijwel geen van de studies wordt een verschil in overleving tussen verschillende vormen van chemotherapie gevonden. In veel van deze studies is de 'performance status' van de patiënten een significante voorspeller van respons en overleving. Bij een retrospectieve analyse van 496 patiënten die werden behandeld met chemotherapie, waren een locoregionaal recidief, een WHO performance status van 0-1 en geen eerdere behandeling met chemotherapie, onafhankelijke gunstige prognostische factoren voor de overleving. (634) Palliatieve chemotherapie is primair gericht op verbetering van de kwaliteit van leven. Daarbij is de veronderstelling dat vermindering van het tumorvolume leidt tot een vermindering van de tumorgerelateerde symptomen en daardoor tot verbetering van de kwaliteit van leven. Slechts weinig studies hebben het effect van chemotherapie op de kwaliteit van leven onderzocht. Bij een groep van 57 patiënten met een recidief hoofdhalstumor die chemotherapie kregen, met name de combinatie van cisplatinum en 5-fluorouracil, werd gezien dat 43% van de symptomen, vooral pijn, zwelling en dysfagie, verbeterden na behandeling. [622](#) Bij patiënten met een objectieve tumorrespons trad in 67% een verbetering van een of meer symptomen op. In een andere studie bij patiënten met een vergevorderd of gerecidiveerd plaveiselcelcarcinoom die behandeld werden met chemotherapie, werd een verbetering van pijn en dysfagie waargenomen bij respectievelijk 58% en 44%. Dit bleken vrijwel uitsluitend patiënten met een objectieve tumorrespons te zijn. [628](#) In geen van de gerandomiseerde studies is kwaliteit van leven als eindpunt gebruikt. Een uitspraak over hoe de verschillende vormen van chemotherapie zich tot elkaar verhouden met betrekking tot hun invloed op kwaliteit van leven kan dan ook niet worden gedaan. Gelet op de beperkte effectiviteit vindt palliatieve chemotherapie bij patiënten met een irresectabel recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx bij voorkeur in studieverband plaats.

In onderzoeksverband worden remmers van de EGFR ('epidermal growth factor receptor') en remmers van de bloedvatnieuwvorming (angiogenese) getest als monotherapie en in combinatie met chemotherapie als palliatieve behandeling. Buiten studieverband kan palliatieve chemotherapie worden overwogen, mits aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- geen mogelijkheden tot in opzet curatieve chirurgie of radiotherapie;
- behandelingswens van de patiënt;
- aanwezige of op korte termijn te verwachten tumorgerelateerde klachten;
- WHO performance status 0-2;
- meetbare of evalueerbare tumor;
- normale nierfunctie.

Indien wordt besloten tot palliatieve chemotherapie is de eerste keuze monochemotherapie met methotrexaat (responspercentage 10-20%; mediane overleving 4-6 maanden). Het voornaamste argument voor deze keuze is de geringe belasting van deze poliklinische behandeling. Combinatie chemotherapie, bijvoorbeeld met cisplatinum en 5-fluorouracil, heeft weliswaar een hoger responspercentage (30-40%), maar is een veel intensievere behandeling waarvoor opname noodzakelijk is en waarbij tevens een grotere kans op bijwerkingen bestaat. In geselecteerde gevallen, waarbij bijvoorbeeld wordt gestreefd naar een

snel effect, kan voor combinatiechemotherapie worden gekozen.

Palliatieve radiotherapie bij recidief of vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx

Over het effect van palliatieve radiotherapie bij het lokaal vergevorderde, geredivideerde of gemetastaseerde hypofarynxcarcinoom is weinig onderzoek beschikbaar. Vaak is sprake van grote diversiteit aan tumorlokalisaties, patiëntselecties, eerdere behandelingen en definities van eindpunten, hetgeen vergelijking van de spaarzame en veelal retrospectieve studies moeilijk maakt. De gevoeligheid voor radiotherapie van het hypofarynxcarcinoom lijkt niet te verschillen van plaveiselcelcarcinomen elders in het hoofd-halsgebied.

Een review uit 1996 analyseerde de literatuur over palliatieve radiotherapie in hoofd-halskanker. Van de 298 referenties waren er slechts 26 bruikbaar. Veelal ontbrak informatie over de mate en duur van de palliatie en was er weinig informatie over dosering, juiste fractionering en bijwerkingen. De onderzoekers concludeerden dat er te weinig data waren om aanbevelingen te doen. ⁶⁴² Te palliëren klachten met radiotherapie zijn: pijn, zwelling, dysfagie, huidulceratie, bloeding, tumorreductie en tot op zekere hoogte dyspneu/stridor.

In het kader van palliatie hebben korte bestralingsschema's met weinig bijwerkingen de voorkeur. In een fase I-II studie bij 37 patiënten, waarvan zes eerder bestraalde patiënten, wordt een verbetering van de klachten beschreven bij 85% van de patiënten die bestraald werden tot een dosis van 44 Gy in fracties van 3.7 Gy. ⁶⁴³ De duur van de respons in deze serie blijft onvermeld. De gemiddelde overleving na radiotherapie was 4.5 maanden. Corry, et al. gebruikt een soortgelijk bestralingsschema (QUAD-SHOT): tweemaal daags 3.5 Gy op twee opeenvolgende dagen (14 Gy) met herhaling na vier weken en maximaal 3 series met myelumprotectie bij de derde serie. Cumulatief is de dosis na drie series 42 Gy. In deze serie van 30 patiënten, was er verbetering of stabilisatie van klachten bij 77%. In 53% was er een PR of CR van tumor en/of lymfkliermetastasen met een responsduur van respectievelijk 5.7 en 5.2 maanden. In geval van stable disease was er een responsduur voor de tumor van 1.8 maanden en voor de lymfklieren van 9.5 maanden, 85% had verbetering of stabilisatie van dysfagie en 88% verbetering of stabilisatie van pijnklachten. De overall kwaliteit van leven was verbeterd bij 44%. Het merendeel van deze patiënten had ook een objectieve respons. Acute bijwerkingen van deze bestralingsschema's zijn minimaal. Ernstige late bijwerkingen komen niet voor. Wel worden bij 25% van de patiënten toename van xerostomieklachten en smaakveranderingen beschreven. ⁶⁴⁴

Het effect van 10 x 3 Gy of 2 x 10 Gy wordt beschreven bij 40 patiënten met halskliermetastasen van onbekende primaire origine. Het totale responspercentage bedroeg 88% terwijl bij 77% van de patiënten sprake was van een vermindering van klachten. ⁶⁴⁵ Subjectieve verbetering wordt beschreven bij 81% van een groep patiënten in een matige conditie (mediane Karnofsky van 60%) met 50 Gy 'split-course' radiotherapie en bleomycine intraveneus, 6 x 10 mg. Het responspercentage bedroeg 69% met een mediane duur van zeven maanden. In 47% van de gevallen ontwikkelde zich evenwel een graad III mucositis. ⁶⁴⁶ Palliatieve radiotherapie leidt bij de meerderheid van de patiënten tot verlichting van symptomen, onafhankelijk van eerdere (curatieve) bestraling. Voor patiënten, die behandeld worden met palliatieve intentie, zou de keuze van fractionering van de radiotherapie eerder gebaseerd moeten worden op lichamelijke conditie en ingeschatte overlevingsduur van de patiënt dan op radiobiologische gronden. Patiënten met een zeer beperkte levensverwachting zouden behandeld kunnen worden met een hypofractioneringsschema (bijvoorbeeld 20 Gy in 2-4 fracties) en patiënten met een wat betere levensverwachting met een schema van 30 Gy in tien fracties. ^{644 647}

Radiotherapie bij skeletmetastasen

Skeletmetastasen geven frequent aanleiding tot pijnklachten en kunnen resulteren in pathologische fracturen. Uit verschillende gerandomiseerde studies, waaronder de Nederlandse Botmetastasen Studie, is gebleken dat een eenmalige bestralingsfractie van 8 Gy net zo effectief is als multiple fracties (bijvoorbeeld 6 x 4 Gy) met betrekking tot pijnreductie. In geval van een (dreigende) pathologische fractuur bestaat de behandeling uit osteosynthese gevolgd door gefractioneerde radiotherapie (5 of 6 maal 4 Gy).

^{648 649 650 651 652 653}

Palliatieve chirurgie

'Debulking'

Onder bepaalde omstandigheden kan 'debulking' van een obstruerend tumorproces zinvol zijn om luchtpassage en/of voedselpassage te waarborgen. Bij voorkeur geschiedt deze behandeling met CO₂-laser of Nd-Yag-laser, onder algehele anesthesie. Naast tumorverkleining biedt deze behandeling de mogelijkheid om de kans op bloedingen uit de tumor te beperken. Een ander voordeel is dat de behandeling desgewenst kan worden herhaald. ^{654 655} Indien deze behandelingsfaciliteit niet beschikbaar is kan 'debulking' met diathermie worden verricht. Naast het creëren van extra ruimte kan 'debulking' ook een

gunstig effect op de pijnklachten hebben.

Ademnood

Een tracheotomie kan bij sommige patiënten verlichting geven bij ademnood door een obstruerende tumor in de hypofarynx.

Pijnbestrijding (zie ook de richtlijn [Pijn in de palliatieve fase](#))

Adviezen over het bestrijden van pijn bij patiënten met kanker zijn gebaseerd op algemene overzichtsartikelen, casuïstiek en adviezen en aanbevelingen van experts.

Farmacologische behandeling

De basis voor de farmacologische pijnbehandeling bij kanker is de 'pijnladder', uitgegeven door de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO). ⁶¹⁵ (zie [bijlage 13](#))

Conclusies:

Palliatieve chemotherapie bij recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx

Het is aangetoond dat palliatieve chemotherapie bij patiënten met een recidief of gemetastaseerd hypofarynxcarcinoom leidt tot een tumorrespons bij 10-40% van de patiënten; de mediane overleving bedraagt 5-7 maanden.

Niveau 1: A1 Browman⁶²⁰

A2 Liverpool H&N⁶¹⁸, De Conti⁶²³, Grose⁶²⁷, Jacobs⁶³⁰, Vogl⁶³⁵,
Williams⁶³⁶, Clavel⁶³⁸, Forastier⁶³⁹, Schornagel⁶⁴⁰, Schrijvers⁶⁴¹

Palliatieve radiotherapie bij recidief of vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van de hypofarynx

Er zijn aanwijzingen dat palliatieve radiotherapie bij patiënten met een locoregionaal recidief of vergevorderd hypofarynxcarcinoom leidt tot een responspercentage van 60-80% wat betreft vermindering van klachten.

Niveau 3: C Paris⁶⁴³, Corry^{644 647}, Erkal⁶⁴⁵

Palliatieve chirurgie

Literatuurgegevens over het effect van palliatieve chirurgie in het hoofdhalsg gebied zijn slechts in beperkte mate beschikbaar en bespreken voornamelijk technische aspecten.

Niveau 3: C Laccourreye⁶⁵⁴

Pijnbestrijding

De basis voor de farmacologische pijnbehandeling bij kanker is de 'pijnladder' uitgegeven door de WHO.

Niveau 3: B Wit de⁶⁶⁴

C Vecht⁶⁶³

D WHO⁶¹⁵

TNM classificatie

Literatuurbespreking:

Sobin L Hand Wittekind CH (Ed) UICC TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth edition. Wiley Liss, New York 2002.

Head and Neck Tumours

Hypopharynx

(ICDO- C12, C13)

Hypopharynx (C12, C13)

- Pharyngo-oesophageal junction (postricoid area) (C13):
extends from the level of the arytenoid cartilages and connecting folds to the inferior border of the cricoid cartilage, thus forming the anterior wall of the hypopharynx.
- Piriform sinus (C12.9):
 - extends from the pharyngo-epiglottic fold to the upper end of oesophagus. It is bounded laterally by the thyroid cartilage and medially by the hypopharyngeal surface of the aryepiglottic fold (C13.1) and the arytenoids and cricoid cartilages).
- Posterior pharyngeal wall (C13.2):
extends from the superior level of the hyoid bone (or floor of the vallecula) to the level of the inferior border of the cricoid cartilage and from the apex of one piriform sinus to the other.

Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are the cervical nodes:

TNM Clinical Classification

T-Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
TO	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumour limited to one subsite of hypopharynx and 2 cm or less in greatest dimension
T2	Tumour invades more than one subsite of hypopharynx or an adjacent site, or measures more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension, without fixation of hemilarynx
T3	Tumour more than 4 cm in greatest dimension or with fixation of hemilarynx
T4a	Tumour invades any of the following: thyroid/cricoid cartilage, hyoid bone, thyroid gland, oesophagus, central compartment soft tissue*
T4b	Tumour invades prevertebral fascia, encases carotid artery, or invades mediastinal structures.

Note: *Central compartment soft tissue includes prelaryngeal strap muscles and subcutaneous fat.

N-Regional Lymph Nodes

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension; or in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension; or in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension

N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension
N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

Note: Midline nodes are considered ipsilateral nodes.

M - Distant Metastasis

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

pTNM Pathological Classification

pT- Primary Tumour

The pT, pN, and pM categories correspond to the T, N, and M categories.

pN0-Lymph Nodes

Histological examination of a selective neck dissection specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. Histological examination of a radical or modified radical neck dissection specimen will ordinarily include 10 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0. When size is a criterion for pN classification, measurement is made of the metastasis, not of the entire lymph node.

G Histopathological Grading

The definitions of the G categories apply to all head and neck sites except thyroid. These are:

GX	Grade of differentiation cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

R Classification

The absence or presence of residual tumour after treatment is described by the symbol R. The definitions of the R classification apply to all head and neck sites. These are:

RX	Presence of residual tumour cannot be assessed
R0	No residual tumour
R1	Microscopic residual tumour
R2	Macroscopic residual tumour

Stage Grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1, T2 T3	N1 N0, N1	M0 M0
Stage IVA	T1, T2, T3 T4a	N2 N0, N1, N2	M0 M0
Stage IVB	Any T T4b	N3 Any N	M0 M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Summary

Hypopharynx

T1	< 2 cm and limited to one subsite
T2	>2 to 4 cm ore more than one subsite
T3	>4 cm or with hemilarynx fixation
T4a	Thyroid/cricoid cartilage, hyoid bone, thyroid gland, oesophagus, central compartment soft tissue
T4b	Prevertebral fascia, carotid artery, mediastinal structures
N1	Ipsilateral single \leq 3 cm
N2	(a) Ipsilateral single >3 to 6 c' (b) Ipsilateral multiple \leq 6 cm (c) Bilateral, contralateral \leq 6 cm
N3	>6 cm

Referenties

1 - Parkin DM

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L and Thomas DB (editors). Cancer Incidence in Five Continents, Volume VIII. Lyon: [IACR Scientific Publications, 2002.](#)

2 - Kankerregistratie

Kankerregistratie. <http://www.ikcnet.nl/page.php?id=160>

3 - Brennan JA

Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. [N Engl J Med 1995 Mar 16;332\(11\):712-7.](#)

4 - Hasina R

Hasina R, Lingen MW. Head and neck cancer: the pursuit of molecular diagnostic markers. [Semin Oncol 2004 Dec;31\(6\):718-25.](#)

5 - Lemaire F

Lemaire F, Millon R, Muller D, Rabouel Y, Bracco L, Abecassis J, et al. Loss of HOP tumour suppressor expression in head and neck squamous cell carcinoma. [Br J Cancer 2004 Jul 19;91\(2\):258-61.](#)

6 - Mineta H

Mineta H, Miura K, Suzuki I, Takebayashi S, Misawa K, Ueda Y, et al. p27 expression correlates with prognosis in patients with hypopharyngeal cancer. [Anticancer Res 1999 Sep;19\(5C\):4407-12.](#)

7 - Nimeus E

Nimeus E, Baldetorp B, Bendahl PO, Rennstam K, Wennerberg J, Akervall J, et al. Amplification of the cyclin D1 gene is associated with tumour subsite, DNA non-diploidy and high S-phase fraction in squamous cell carcinoma of the head and neck. [Oral Oncol 2004 Jul;40\(6\):624-9.](#)

8 - Rodrigo JP

Rodrigo JP, Gonzalez MV, Lazo PS, Ramos S, Coto E, Alvarez I, et al. Genetic alterations in squamous cell carcinomas of the hypopharynx with correlations to clinicopathological features. [Oral Oncol 2002 Jun;38\(4\):357-63.](#)

9 - Rowley H

Rowley H, Roland NJ, Helliwell TR, Caslin A, Kinsella AR, Jones AS. p53 protein expression in tumours from head and neck subsites, larynx and hypopharynx, and differences in relationship to survival. [CLIN OTOLARYNGOL ALLIED SCI 1998 Feb;23\(1\):57-62.](#)

10 - Peng JP

Peng JP, Su CY, Chang HC, Chai CY, Hung WC. Overexpression of cyclo-oxygenase 2 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. [Hum Pathol 2002 Jan;33\(1\):100-4.](#)

11 - Blot WJ

Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. [Cancer Res 1988 Jun 1;48\(11\):3282-7.](#)

12 - Bosetti C

Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Conti E, Levi F, Tomei F, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in women: a study from Italy and Switzerland. [Br J Cancer 2000 Jan;82\(1\):204-7.](#)

13 - Doll R

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. [Br J Cancer 2005 Feb 14;92\(3\):426-9.](#)

14 - Franceschi S

Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. [Int J Cancer 1999 Sep 24;83\(1\):1-4.](#)

15 - Maier H

Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. [Clin Investig 1992 Mar;70\(3-4\):320-7.](#)

16 - Menvielle G

Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. [Eur J Cancer Prev 2004 Jun;13\(3\):165-72.](#)

17 - Olsen J

Olsen J, Sabroe S, Ipsen J. Effect of combined alcohol and tobacco exposure on risk of cancer of the hypopharynx. [J Epidemiol Community Health 1985 Dec;39\(4\):304-7.](#)

18 - Takezaki T

Takezaki T, Shinoda M, Hatooka S et al. Subsite-specific risk factors for hypopharyngeal and oesophageal cancer. [Cancer Causes Control. 200;597-608.](#)

19 - Franceschi S

Franceschi S, Levi F, Dal Maso L, Talamini R, Conti E, Negri E, et al. Cessation of alcohol drinking and risk of cancer of the oral cavity and pharynx. [Int J Cancer 2000 Mar 15;85\(6\):787-90.](#)

20 - Konig-Greger D

Konig-Greger D, Riechelmann H, Wittich U, Gronau S. Genotype and phenotype of glutathione-S-transferase in patients with head and neck carcinoma. [Otololaryngol Head Neck Surg 2004. 130:718-25](#)

21 - Nishimoto IN

Nishimoto IN, Pinheiro NA, Rogatto SR, Carvalho AL, de Moura RP, Caballero OL, et al. Alcohol dehydrogenase 3 genotype as a risk factor for upper aerodigestive tract cancers. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Jan;130\(1\):78-82.](#)

22 - Signaleringscommissie kanker van KWF kankerbestrijding

De rol van voeding bij het ontstaan van kanker. Signaleringscommissie kanker van KWF kankerbestrijding. [2004:36-37.](#)

23 - Laforest L

Laforest L, Luce D, Goldberg P et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. [Occup Environ Med 2000;57:767-73.](#)

24 - Marchand JL

Marchand JL, Luce D, Leclerc A et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposition to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. [Am J Ind Med 2000;37:581-9.](#)

25 - Berrino F

Berrino F, Richiardi L, Boffetta P et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: a job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. [Cancer Causes Control 2003. 14:213-23.](#)

26 - Boffeta P

Boffeta P, Richiardi L, Berrino F et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. [Cancer Causes Control 2003, 14:203-12.](#)

27 - Aanesen P

Aanesen P, Olofsson J. Irradiation-induced tumours of the head and neck. [Acta Otolaryng. 1979, suppl360:178-81.](#)

28 - Stell PM

Stell PM. Surgery for radiation-induced carcinoma of the hypopharynx. [Am J Otolaryngol 1984, 5:203-5.](#)

29 - Zijlstra JM

Zijlstra JM, Dressel AJ, Mens JW et al. Radiation therapy in early stage Hodgkin's disease: long term results and adverse effects. [Hematol J. 2002, 3:179-84.](#)

30 - Tyan YS

Tyan YS, Liu ST, Ong WR et al. Detection of Epstein-Barr virus and human papilloma virus in head and neck tumors. [J Clin Microbiol 1993, 31:53-6.](#)

31 - Clayman GL

Clayman GL, Stewart MG, Weber RS, el-Naggar AK, Grimm EA. Human papilloma virus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. Relationship to survival. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994, 120:743-8.](#)

32 - Ribeiro U

Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus [Br J Surg 1996, 83:1174-85.](#)

33 - de Bondt RB

de Bondt RB, Balm AJ, Hilgers FJ, Tan IB. Referred earache; an important symptom of head-and-neck cancers. [Ned Tijdschr Geneeskd 1998 Aug 1;142\(31\):1753-6.](#)

34 - Tan IB

Tan IB, Roodenburg JL, Copper MP, Coebergh JW, Van dW, I. [Early diagnosis and prevention of malignant tumors in the head and neck region]. [Ned Tijdschr Geneeskd 2001 Mar 24;145\(12\):567-72.](#)

35 - Wolfensberger M

Wolfensberger M, Schmid S, Schatzmann E. [Clinical aspects in oral, pharyngeal and laryngeal carcinoma--results of an overall Swiss cohort study]. [Schweiz Med Wochenschr 1994 Apr 23;124\(16\):678-83.](#)

36 - Thabet HM

Thabet HM, Sessions DG, Gado MH, Gnepp DA, Harvey JE, Talaat M. Comparison of clinical evaluation and computed tomographic diagnostic accuracy for tumors of the larynx and hypopharynx. [Laryngoscope 1996 May;106\(5 Pt 1\):589-94.](#)

37 - Zbaren P

Zbaren P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. [Cancer 1996 Apr 1;77\(7\):1263-73.](#)

38 - Zbaren P

Zbaren P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. [Arch](#)

[Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Sep;123\(9\):908-13.](#)

39 - [Kosling S](#)

Kosling S, Schmidtke M, Voithel F, Hahn S, Weidenbach H, Oeken J. [The value of spiral CT in the staging of carcinomas of the oral cavity and of the oro- and hypopharynx]. [Radiologe 2000 Jul;40\(7\):632-9.](#)

40 - [Keberle M](#)

Keberle M, Kenn W, Hahn D. Current concepts in imaging of laryngeal and hypopharyngeal cancer. [Eur Radiol 2002 Jul;12\(7\):1672-83.](#)

41 - [Henrot P](#)

Henrot P, Blum A, Toussaint B, Troufleau P, Stines J, Roland J. Dynamic maneuvers in local staging of head and neck malignancies with current imaging techniques: principles and clinical applications. [Radiographics 2003 Sep;23\(5\):1201-13.](#)

42 - [Stadler A](#)

Stadler A, Kontrus M, Kornfehl J, Youssefzadeh S, Bankier AA. Tumor staging of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas with functional spiral CT: comparison with nonfunctional CT, histopathology, and microlaryngoscopy. [J Comput Assist Tomogr 2002 Mar;26\(2\):279-84.](#)

43 - [Becker M](#)

Becker M. Larynx and hypopharynx. [Radiol Clin North Am 1998 Sep;36\(5\):891-920.vi.](#)

44 - [Schwartz DL](#)

Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jan 1;61\(1\):129-36.](#)

45 - [Hermans R](#)

Hermans R, Van den BW, Rijnders A, Doornaert P, Baert AL. Predicting the local outcome of glottic squamous cell carcinoma after definitive radiation therapy: value of computed tomography-determined tumour parameters. [Radiother Oncol 1999 Jan;50\(1\):39-46.](#)

46 - [Pameijer FA](#)

Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, Parsons JT, Mukherji SK, Hermans R, et al. Evaluation of pretreatment computed tomography as a predictor of local control in T1/T2 pyriform sinus carcinoma treated with definitive radiotherapy. [Head Neck 1998 Mar;20\(2\):159-68.](#)

47 - [Keberle M](#)

Keberle M, Hoppe F, Dotzel S, Hahn D. Tumor volume as determined by computed tomography predicts local control in hypopharyngeal squamous cell carcinoma treated with primary surgery. [Eur Radiol 2004 Feb;14\(2\):286-91.](#)

48 - [Castelijns JA](#)

Castelijns JA, van den Brekel MW, Smit EM, Tobi H, van Wagtenonk FW, Golding RP, et al. Predictive value of MR imaging-dependent and non-MR imaging-dependent parameters for recurrence of laryngeal cancer after radiation therapy. [Radiology 1995 Sep;196\(3\):735-9.](#)

49 - [Becker M](#)

Becker M, Zbaren P, Laeng H, Stoupis C, Porcellini B, Vock P. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. [Radiology 1995 Mar;194\(3\):661-9.](#)

50 - [Becker M](#)

Becker M, Zbaren P, Delavelle J, Kurt AM, Egger C, Rufenacht DA, et al. Neoplastic invasion of the

laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. [Radiology 1997 May;203\(2\):521-32.](#)

51 - [van den Hoogen FJ](#)

van den Hoogen FJ, Balm AJ, Hilgers FJ, Bing-Tan I, Koops W. The value of computed tomography scan versus an explorative surgical approach for removal of squamous cell carcinoma of the posterior pharyngeal wall. [Am J Surg 1996 Dec;172\(6\):701-3.](#)

52 - [Righi PD](#)

Righi PD, Kelley DJ, Ernst R, Deutsch MD, Gaskill-Shiple M, Wilson KM, et al. Evaluation of prevertebral muscle invasion by squamous cell carcinoma. Can computed tomography replace open neck exploration? [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996 Jun;122\(6\):660-3.](#)

53 - [Loevner LA](#)

Loevner LA, Ott IL, Yousem DM, Montone KT, Thaler ER, Chalian AA, et al. Neoplastic fixation to the prevertebral compartment by squamous cell carcinoma of the head and neck. [AJR Am J Roentgenol 1998 May;170\(5\):1389-94.](#)

54 - [Hsu WC](#)

Hsu WC, Loevner LA, Karpati R, Ahmed T, Mong A, Battineni ML, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting absence of fixation of head and neck cancer to the prevertebral space. [Head Neck 2005 Feb;27\(2\):95-100.](#)

55 - [Baatenburg de Jong RJ](#)

Baatenburg de Jong RJ, Knecht P, Verwoerd CD. Reduction of the number of neck treatments in patients with head and neck cancer. [Cancer 1993 Apr 1;71\(7\):2312-8.](#)

56 - [Haberal I](#)

Haberal I, Celik H, Gocmen H, Akmansu H, Yoruk M, Ozeri C. Which is important in the evaluation of metastatic lymph nodes in head and neck cancer: palpation, ultrasonography, or computed tomography? [Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Feb;130\(2\):197-201.](#)

57 - [Stuckensen T](#)

Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. [J Craniomaxillofac Surg 2000 Dec;28\(6\):319-24.](#)

58 - [Werner JA](#)

Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Folz BJ, Lippert BM, Moll R, et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. [Br J Cancer 2002;British-Journal-of-Cancer. 2002; 87:7-715.](#)

59 - [Freire AR](#)

Freire AR, Lima EN, Almeida OP, Kowalski LP. Computed tomography and lymphoscintigraphy to identify lymph node metastases and lymphatic drainage pathways in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2003 Mar;260\(3\):148-52.](#)

60 - [Hodder SC](#)

Hodder SC, Evans RM, Patton DW, Silvester KC. Ultrasound and fine needle aspiration cytology in the staging of neck lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. [Br J Oral Maxillofac Surg 2000 Oct;38\(5\):430-6.](#)

61 - [van den Brekel MW](#)

van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Golding RP, Meyer CJ, Snow GB. Modern imaging techniques and ultrasound-guided aspiration cytology for the assessment of neck node metastases: a prospective comparative study. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1993;250\(1\):11-7.](#)

62 - Wide JM

Wide JM, White DW, Woolgar JA, Brown JS, Vaughan ED, Lewis-Jones HG. Magnetic resonance imaging in the assessment of cervical nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma. [Clin Radiol 1999 Feb;54\(2\):90-4.](#)

63 - Curtin HD

Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. [Radiology 1998 Apr;207\(1\):123-30.](#)

64 - Feinmesser R

Feinmesser R, Freeman JL, Noyek AM, Birt D, Gullane P, Mullen JB. MRI and neck metastases: a clinical, radiological, pathological correlative study. [J Otolaryngol 1990 Apr;19\(2\):136-40.](#)

65 - Leslie A

Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. [J Comput Assist Tomogr 1999 Jan;23\(1\):43-9.](#)

66 - Nieuwenhuis EJ

Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MW, Brakenhoff RH, van der Waal I, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? [Head Neck 2002 Mar;24\(3\):282-9.](#)

67 - Steinkamp HJ

Steinkamp HJ, Mathe F, Treisch J, Hosten N, Neumann K, Felix R. [A histologically controlled study of the value of sonography and palpation for the detection and exclusion of neck lymph node enlargements and metastases]. [Aktuelle Radiol 1991 Nov;1\(6\):312-8.](#)

68 - Steinkamp HJ

Steinkamp HJ, Hosten N, Langer R, Mathe F, Ehrhrit C, Felix R. [Cervical lymph node metastases. The sonographic demonstration of malignancy]. [Rofo 1992 Feb;156\(2\):135-41.](#)

69 - Steinkamp HJ

Steinkamp HJ, Zwicker C, Langer M, Mathe M, Ehrhrit C, Neumann K, et al. [Reactive enlargement of cervical lymph nodes and cervical lymph node metastases: sonography (M/Q quotient) and computed tomography]. [Aktuelle Radiol 1992 Jul;2\(4\):188-95.](#)

70 - Takes RP

Takes RP, Knecht P, Manni JJ, Meeuwis CA, Marres HA, Spoelstra HA, et al. Regional metastasis in head and neck squamous cell carcinoma: revised value of US with US-guided FNAB. [Radiology 1996 Mar;198\(3\):819-23.](#)

71 - Takes RP

Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Knecht P, Marres HA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 Mar 15;40\(5\):1027-32.](#)

72 - van den Brekel MW

van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Luth WJ, Valk J, van der Waal I, et al. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. [Radiology 1991 Aug;180\(2\):457-61.](#)

73 - Danninger R

Danninger R, Posawetz W, Humer U, Stammberger H, Jakse R. [Ultrasound investigation of cervical lymph node metastases: conception and results of a histopathological exploration].

74 - Knappe M

Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Sep;126\(9\):1091-6.](#)

75 - Plaat RE

Plaat RE, Bree R de, Kuik DJ, Brekel MWM van den, Hattum AH van, Snow GB, Leemans CR. Prognostic importance of paratracheal lymph node metastases. [Laryngoscope. 2005; 115: 894-898.](#)

76 - Bree R de

Bree R de, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. [Laryngoscope 2000; 110: 397-401.](#)

77 - McGuirt WF

McGuirt WF, Williams DW, Keyes J-WJ, Greven KM, Watson N-EJ, Geisinger KR, et al. A comparative diagnostic study of head and neck nodal metastases using positron emission tomography. [Laryngoscope 1995 Apr;105\(4 Pt 1\):373-5.](#)

78 - Brouwer J

Brouwer J, de BR, Comans EF, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? [Eur Arch Otorhinolaryngol 2004 Oct;261\(9\):479-83.](#)

79 - Wensing BM

Wensing BM, Vogel WV, Marres HAM, Merckx MAW, Postema EJ, Oyen WJG, Hooghen FJA van den. FDG-PET in the clinically negative neck in oral squamous cell carcinoma. [Laryngoscope 2006; 116: 809-813.](#)

80 - Schwartz DL

Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jan 1;61\(1\):129-36.](#)

81 - Robbins KT

Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Jul;128\(7\):751-8.](#)

82 - Black RJ

Black RJ, Gluckman JL, Shumrick DA. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients. [Aust N Z J Surg 1984 Dec;54\(6\):527-30.](#)

83 - Jackel MC

Jackel MC, Rausch H. [Distant metastasis of squamous epithelial carcinomas of the upper aerodigestive tract. The effect of clinical tumor parameters and course of illness]. [HNO 1999 Jan;47\(1\):38-44.](#)

84 - de Bree R

de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. [Laryngoscope 2000 Mar;110\(3 Pt 1\):397-401.](#)

85 - Troell RJ

Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. [Laryngoscope 1995 Mar;105\(3 Pt 1\):247-50.](#)

86 - Ampil FL

Ampil FL, Wood MJ, Chin HW, Hoasjoe DK, Aarstad RF, Hilton DL. Screening bone scintigraphy in the staging of locally advanced head and neck cancer. [J Craniomaxillofac Surg 1995 Apr;23\(2\):115-8.](#)

87 - Brown DH

Brown DH, Lealos M. The value of a routine bone scan in a metastatic survey. [J Otolaryngol 1998 Aug;27\(4\):187-9.](#)

88 - Nilssen EL

Nilssen EL, Murthy P, McClymont L, Denholm S. Radiological staging of the chest and abdomen in head and neck squamous cell carcinoma--are computed tomography and ultrasound necessary? [J Laryngol Otol 1999 Feb;113\(2\):152-4.](#)

89 - Brouwer J

Brouwer J, de BR, Hoekstra OS, Golding RP, Langendijk JA, Castelijns JA, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer: is chest computed tomography sufficient? [Laryngoscope 2005 Oct;115\(10\):1813-7.](#)

90 - Houghton DJ

Houghton DJ, Hughes ML, Garvey C, Beasley NJP, Hamilton JW, Gerlinger I, et al. Role of chest CT scanning in the management of patients presenting with head and neck cancer. [Head Neck 1998;Head-and-Neck. 1998; 20:7-618.](#)

91 - Ong TK

Ong TK, Kerawala CJ, Martin IC, Stafford FW. The role of thorax imaging in staging head and neck squamous cell carcinoma. [J Craniomaxillofac Surg 1999 Dec;27\(6\):339-44.](#)

92 - Warner GC

Warner GC, Cox GJ. Evaluation of chest radiography versus chest computed tomography in screening for pulmonary malignancy in advanced head and neck cancer. [J Otolaryngol 2003 Apr;32\(2\):107-9.](#)

93 - Schmid DT

Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, Huguenin P, Schmid S, von Schulthess GK, et al. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. [Laryngoscope 2003 May;113\(5\):888-91.](#)

94 - Schwartz DL

Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Anzai Y, Krohn K, et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003 Nov;129\(11\):1173-8.](#)

95 - Teknos TN

Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. [Head Neck 2001 Dec;23\(12\):1056-60.](#)

96 - ZonMw

Screening for distant metastases and second primary tumours with FDG-PET. [ZonMw reg.nr. 945-11-014.](#)

97 - Raghavan U

Raghavan U, Quraishi S, Bradley PJ. Multiple primary tumors in patients diagnosed with hypopharyngeal cancer. [2003 Mar;128:419-25.](#)

98 - [Haughey BH](#)

Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1992 Feb;101\(2 Pt 1\):105-12.](#)

99 - [Spector JG](#)

Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KSC, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. [2001 Jun;111:1079-87.](#)

100 - [Dhooge IJ](#)

Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: Results of a prospective study and future perspectives. [Laryngoscope 1998;Laryngoscope-1998; 108:2-256.](#)

101 - [Ong TK](#)

Ong TK, Kerawala CJ, Martin IC, Stafford FW. The role of thorax imaging in staging head and neck squamous cell carcinoma. [J Craniomaxillofac Surg 1999 Dec;27\(6\):339-44.](#)

102 - [Leipzig B](#)

Leipzig B, Zellmer JE, Klug D. The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. A multi-institutional prospective study. [Arch Otolaryngol 1985 Sep;111\(9\):589-94.](#)

103 - [Perlow A](#)

Perlow A, Bui C, Shreve P, Sundgren PC, Teknos TN, Mukherji SK. High incidence of chest malignancy detected by FDG PET in patients suspected of recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. [J Comput Assist Tomogr 2004 Sep;28\(5\):704-9.](#)

104 - [Nishiyama Y](#)

Nishiyama Y, Yamamoto Y, Yokoe K, Miyabe K, Ogawa T, Toyama Y, et al. FDG PET as a procedure for detecting simultaneous tumours in head and neck cancer patients. [Nucl Med Commun 2005 Mar;26\(3\):239-44.](#)

105 - [Helliwell TR](#)

Helliwell TR. acp Best Practice No 169. Evidence based pathology: squamous carcinoma of the hypopharynx. [J Clin Pathol 2003 Feb;56\(2\):81-5.](#)

106 - [Ang KK](#)

Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Nov 1;51\(3\):571-8.](#)

107 - [Slootweg PJ](#)

Slootweg PJ, Richardson M. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive system. In: Gnepp D, editor. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. Philadelphia: [Saunders; 2001. p. 19-78.](#)

108 - [Slootweg PJ](#)

Slootweg PJ, Hordijk GJ, Schade Y, van Es RJ, Koole R. Treatment failure and margin status in head and neck cancer. A critical view on the potential value of molecular pathology. [Oral Oncol 2002 Jul;38\(5\):500-3.](#)

109 - [Slootweg PJ](#)

Slootweg PJ. Complex head and neck specimens and neck dissections. How to handle them. [J Clin Pathol 2005 Mar;58\(3\):243-8.](#)

110 - TNM Classification of malignant tumours

TNM Classification of malignant tumours. 6th ed. New-York: John Wiley & Sons; 2002.

111 - Roland NJ

Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stell PM. Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. [Head Neck 1992 May;14\(3\):224-9.](#)

112 - World Health Organization

World Health Organization Classification of Tumours (2005) Pathology and genetics of tumours of the head and neck. Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D (eds) IARC, Lyon, in press.

113 - Friedlander PL

Friedlander PL. The use of genetic markers in the clinical care of patients with head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003 Mar;129\(3\):363-6.](#)

114 - Ferlito A

Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. [Oral Oncol 2002 Dec;38\(8\):747-51.](#)

115 - Woolgar JA

Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. [Oral Oncol 2003 Feb;39\(2\):130-7.](#)

116 - van den Brekel MW

van den Brekel MW, Van dW, I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. [Laryngoscope 1996 Aug;106\(8\):987-91.](#)

117 - Hamakawa H

Hamakawa H, Takemura K, Sumida T, Kayahara H, Tanioka H, Sogawa K. Histological study on pN upgrading of oral cancer. [Virchows Arch 2000 Aug;437\(2\):116-21.](#)

118 - Ferlito A

Ferlito A, Rinaldo A. Clinicopathological consultation. Paraneoplastic syndrome in patients with laryngeal and hypopharyngeal cancers. [2000 Jan;109:109-17.](#)

119 - Birkmeyer JD

Birkmeyer JD, Birkmeyer NO. Decision analysis in surgery. [Surgery 1996 Jul;120\(1\):7-15.](#)

120 - Piccirillo JF

Piccirillo JF. Decision analysis in head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991 Aug;117\(8\):933.](#)

121 - Ziegler L

Ziegler L, Newell R, Stafford N, Lewin R. A literature review of head and neck cancer patients information needs, experiences and views regarding decision-making. [Eur J Cancer Care \(Engl\) 2004 May;13\(2\):119-26.](#)

122 - Okamoto M

Okamoto M, Takahashi HO, Yao K, Nakayama M, Makoshi T, Nagai H, et al. [A prospective study of introducing self-determined treatment policy for the patients with hypopharyngeal cancer]. [Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1999 Jul;102\(7\):918-24.](#)

123 - van Roosmalen MS

van Roosmalen MS, Stalmeier PF, Verhoef LC, Hoekstra-Weebers JE, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, et al. Randomised trial of a decision aid and its timing for women being tested for a BRCA1/2 mutation. [Br J Cancer 2004 Jan 26;90\(2\):333-42.](#)

124 - Dunn J

Dunn J, Steginga SK, Rose P, Scott J, Allison R. Evaluating patient education materials about radiation therapy. [Patient Educ Couns 2004 Mar;52\(3\):325-32.](#)

125 - van Roosmalen MS

van Roosmalen MS, Stalmeier PF, Verhoef LC, Hoekstra-Weebers JE, Oosterwijk JC, Hoogerbrugge N, et al. Randomized trial of a shared decision-making intervention consisting of trade-offs and individualized treatment information for BRCA1/2 mutation carriers. [J Clin Oncol 2004 Aug 15;22\(16\):3293-301.](#)

126 - Frank HA

Frank HA, Davidson TM. Ethical dilemmas in head and neck cancer. [Head Neck Surg 1989 Jan;11\(1\):22-6.](#)

127 - Degner LF

Degner LF, Sloan JA. Decision making during serious illness: what role do patients really want to play? [J Clin Epidemiol 1992 Sep;45\(9\):941-50.](#)

128 - Guadagnoli E

Guadagnoli E, Ward P. Patient participation in decision-making. [Soc Sci Med 1998 Aug;47\(3\):329-39.](#)

129 - Schenck DP

Schenck DP. Ethical considerations in the treatment of head and neck cancer. [Cancer Control 2002;9\(5\):410-9.](#)

130 - List MA

List MA, Stracks J, Colangelo L, Butler P, Ganzenko N, Lundy D, et al. How Do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment? [J Clin Oncol 2000 Feb;18\(4\):877-84.](#)

131 - Sharp HM

Sharp HM, List M, MacCracken E, Stenson K, Stocking C, Siegler M. Patients' priorities among treatment effects in head and neck cancer: evaluation of a new assessment tool. [Head Neck 1999 Sep;21\(6\):538-46.](#)

132 - Llewellyn-Thomas HA

Llewellyn-Thomas HA, Sutherland HJ, Thiel EC. Do patients' evaluations of a future health state change when they actually enter that state? [Med Care 1993 Nov;31\(11\):1002-12.](#)

133 - Baatenburg de Jong RJ

Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. [Head Neck 2001 Sep;23\(9\):718-24.](#)

134 - Kaneko S

Kaneko S, Yoshimura T, Ikemura K, Shirasuna K, Kusukawa J, Ohishi M, et al. Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases: A decision and sensitivity analysis. [Head Neck 2002 Jun;24\(6\):582-90.](#)

135 - Derks W

Derks W, de Leeuw RJ, Hordijk GJ. Elderly patients with head and neck cancer: the influence of comorbidity on choice of therapy, complication rate, and survival. [CURR OPIN OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG 2005 Apr;13\(2\):92-6.](#)

136 - [Hall SF](#)

Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. [Head Neck 2000 Jul;22\(4\):317-22.](#)

137 - [Husbands JM](#)

Husbands JM, Weber RS, Karpati RL, Weinstein GS, Chalian AA, Goldberg AN, et al. Clinical care pathways: decreasing resource utilization in head and neck surgical patients. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Dec;121\(6\):755-9.](#)

138 - [Senan S](#)

Senan S, Levendag PC. Brachytherapy for recurrent head and neck cancer. [Hematol Oncol Clin North Am 1999 Jun;13\(3\):531-42.](#)

139 - [Stewart FA](#)

Stewart FA. Re-treatment after full-course radiotherapy: is it a viable option? [Acta Oncol 1999;38\(7\):855-62.](#)

140 - [Goodwin W-JJ](#)

Goodwin W-JJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? [Laryngoscope 2000 Mar;110\(3 Pt 2 Suppl 93\):1-18.](#)

141 - [Ridge JA](#)

Ridge JA. Squamous cancer of the head and neck: surgical treatment of local and regional recurrence. [Semin Oncol 1993 Oct;20\(5\):419-29.](#)

142 - [Bruins HH](#)

Bruins HH, Jolly DE, Koole R. Preradiation dental extraction decisions in patients with head and neck cancer. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999 Oct;88\(4\):406-12.](#)

143 - [Weeks JC](#)

Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. [JAMA 1998 Jun 3;279\(21\):1709-14.](#)

144 - [Timmermans LM](#)

Timmermans LM, van der Maazen RW, Verhaak CM, van Roosmalen MS, van Daal WA, Kraaimaat FW. Patient participation in discussing palliative radiotherapy. [Patient Educ Couns 2005 Apr;57\(1\):53-61.](#)

145 - [Verhaak CM](#)

Verhaak CM, Kraaimaat FW, Staps AC, van Daal WA. Informed consent in palliative radiotherapy: participation of patients and proxies in treatment decisions. [Patient Educ Couns 2000 Aug;41\(1\):63-71.](#)

146 - [Detmar SB](#)

Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Role of health-related quality of life in palliative chemotherapy treatment decisions. [J Clin Oncol 2002 Feb 15;20\(4\):1056-62.](#)

147 - [Gevers JK](#)

Gevers JK. [Evaluation of the Dutch Medical Treatment Act (WGBO)]. [Ned Tijdschr Geneesk 2001 Mar 17;145\(11\):509-12.](#)

148 - [Kaanders JH](#)

Kaanders JH, Pop LA, Marres HA, Bruaset I, van den Hoogen FJ, Merckx MA, et al. ARCON: experience in 215 patients with advanced head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Mar 1;52\(3\):769-78.](#)

149 - Levendag PC

Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP, Senan S, Eijkenboom WM, Sipkema D, et al. Fractionated high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy: first clinical experience in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa and soft palate. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Jun 1;38\(3\):497-506.](#)

150 - Nguyen NP

Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. [Cancer 2002 Feb 15;94\(4\):1131-41.](#)

151 - Urba SG

Urba SG. Concurrent chemoradiotherapy in head and neck cancer. [Curr Oncol Rep 1999;1\(2\):105-9.](#)

152 - Richtlijn larynxcarcinoom

[Richtlijn larynxcarcinoom. 2001.](#)

153 - Pruyn JF

Pruyn JF, van den Borne BW. Voorlichting aan mensen met kanker. TSG 6, 372-377. 2001.

154 - de Boer MF

de Boer MF, McCormick LK, Pruyn JF, Ryckman RM, van den Borne BW. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Mar;120\(3\):427-36.](#)

155 - de Leeuw JRJ

de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros W, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depressive symptomatology after treatment of head and neck cancer: The influence of pre-treatment physical and depressive symptoms, coping and social support. [Head Neck 22. 799-807. 2000. Ref Type: Journal \(Full\)](#)

156 - de Leeuw JRJ

de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros W, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depression 6 months to 3 years after treatment of head and neck cancer. [Head Neck 23. 2001.](#)

157 - Edwards D

Edwards D. Head and neck cancer services: views of patients, their families and professionals. [Br J Oral Maxillofac Surg 1998 Apr;36\(2\):99-102.](#)

158 - Hughes LC

Hughes LC, Hodgson NA, Muller P, Robinson LA, McCorkle R. Information needs of elderly postsurgical cancer patients during the transition from hospital to home. [J Nurs Scholarsh 2000;32\(1\):25-30.](#)

159 - Kim MK

Kim MK, Alvi A. Breaking the bad news of cancer: the patient's perspective. [Laryngoscope 1999 Jul;109\(7 Pt 1\):1064-7.](#)

160 - Mesters I

Mesters I, van den BB, de Boer M, Pruyn J. Measuring information needs among cancer patients. [Patient Educ Couns 2001 Jun;43\(3\):253-62.](#)

161 - Ellis PM

Ellis PM, Tattersall MH. How should doctors communicate the diagnosis of cancer to patients? [Ann Med 1999 Oct;31\(5\):336-41.](#)

162 - [Harris KA](#)

Harris KA. The informational needs of patients with cancer and their families. [Cancer Pract 1998 Jan;6\(1\):39-46.](#)

163 - [Meredith C](#)

Meredith C, Symonds P, Webster L, Lamont D, Pyper E, Gillis CR, et al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views. [BMJ 1996 Sep 21;313\(7059\):724-6.](#)

164 - [Fallowfield LJ](#)

Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt but deceit hurts more: communication in palliative care. [Palliat Med 2002 Jul;16\(4\):297-303.](#)

165 - [Fallowfield LJ](#)

Fallowfield LJ, Ford S, Lewis S. Can oncologists detect distress in the outpatients and how satisfied are they with their performance during bad news consultations. [Br J Cancer 1994;70:767-70.](#)

166 - [Ong LM](#)

Ong LM, Visser MR, van Zuuren FJ, Rietbroek RC, Lammes FB, de Haes JC. Cancer patients' coping styles and doctor-patient communication. [Psychooncology 1999 Mar;8\(2\):155-66.](#)

167 - [Detmar SB](#)

Detmar SB, Aaronson NK, Wever LD, Muller M, Schornagel JH. How are you feeling? Who wants to know? Patients' and oncologists' preferences for discussing health-related quality-of-life issues. [J Clin Oncol 2000 Sep 15;18\(18\):3295-301.](#)

168 - [Lee SJ](#)

Lee SJ, Back AL, Block SD, Stewart SK. Enhancing physician-patient communication. [Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002;464-83.](#)

169 - [Stewart MA](#)

Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. [CMAJ 1995 May 1;152\(9\):1423-33.](#)

170 - [Fallowfield L](#)

Fallowfield L, Jenkins V. Effective communication skills are the key to good cancer care. [Eur J Cancer 1999 Oct;35\(11\):1592-7.](#)

171 - [Kirk P](#)

Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. [BMJ 2004 Jun 5;328\(7452\):1343.](#)

172 - [Treacy JT](#)

Treacy JT, Mayer DK. Perspectives on cancer patient education. [Semin Oncol Nurs 2000 Feb;16\(1\):47-56.](#)

173 - [Fieler VK](#)

Fieler VK, Wladsowicz GS, Mitchell ML, Jones LS, Johnson JE. Information preferences of patients undergoing radiation therapy. *Oncol.Nurs.Forum* 23, 1603-1308. 1996.

174 - [Glavassevich M](#)

Glavassevich M, McKibbin A, Thomas S. Information needs of patients who undergo surgery for head and neck cancer. [1995;5:9-11.](#)

175 - [Ackerstaff AH](#)

Ackerstaff AH, Hilgers FJ. Rehabilitation after head and neck surgery. In: Jones AS, Phillips DE, Hilgers

FJ, editors. Diseases of the head and neck, and nose and throat. London: Arnold; 1998. p. 435-48.

176 - Leydon GM

Leydon GM, Boulton M, Moynihan C, Jones A, Mossman J, Boudioni M, et al. Cancer patients' information needs and information seeking behaviour: in depth interview study. [BMJ 2000 Apr 1;320\(7239\):909-13.](#)

177 - Geelen KR

Geelen KR, Pruyn JF, Van den Borne HW, Van Bunschot CJ. Het verwerken van levensbedrijvende ziekten: aangrijpingspunten voor patientenvoorlichting. Tilburg: IVA; 1984.

178 - van WA

van WA, de Boer MF, van der DE, de JP, Knecht P, Meeuwis CA, et al. Continuity of information in cancer care: evaluation of a logbook. [Patient Educ Couns 1997 Jul;31\(3\):223-36.](#)

179 - Ong LM

Ong LM, Visser MR, Lammes FB, van D, V, Kuenen BC, de Haes JC. Effect of providing cancer patients with the audiotaped initial consultation on satisfaction, recall, and quality of life: a randomized, double-blind study. [J Clin Oncol 2000 Aug;18\(16\):3052-60.](#)

180 - Williams SA

Williams SA, Schreier AM. The effect of education in managing side effects in women receiving chemotherapy for treatment of breast cancer. [Oncol Nurs Forum 2004 Jan;31\(1\):E16-E23.](#) [ncol Nurs Forum 2004 Jan;31\(1\):E16-E23.](#)

181 - Williams SA

Williams SA, Schreier AM. The role of education in managing fatigue, anxiety, and sleep disorders in women undergoing chemotherapy for breast cancer. [Appl Nurs Res 2005 Aug;18\(3\):138-47.](#)

182 - van den Brink JL

van den Brink JL, Moorman PW, de Boer MF, van Bommel JH, Pruyn JF, Verwoerd CD. An information system to support the care for head and neck cancer patients. [Support Care Cancer 2003 Jul;11\(7\):452-9.](#)

183 - van den Brink JL

van den Brink JL, Moorman PW, de Boer MF, Pruyn JF, Verwoerd CD, van Bommel JH. Involving the patient: a prospective study on use, appreciation and effectiveness of an information system in head and neck cancer care. [Int J Med Inform 2005 Oct;74\(10\):839-49.](#)

184 - Badger TA

Badger TA, Braden CJ, Mishel MH. Depression burden, self-help interventions, and side effect experience in women receiving treatment for breast cancer. [Oncol Nurs Forum 2001 Apr;28\(3\):567-74.](#)

185 - Benor DE

Benor DE, Delbar V, Krulik T. Measuring impact of nursing intervention on cancer patients' ability to control symptoms. [Cancer Nurs 1998 Oct;21\(5\):320-34.](#)

186 - Rawl SM

Rawl SM, Given BA, Given CW, Champion VL, Kozachik SL, Kozachik SL, et al. Intervention to improve psychological functioning for newly diagnosed patients with cancer. [Oncol Nurs Forum 2002 Jul;29\(6\):967-75.](#)

187 - Detmar SB

Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. The patient-physician relationship. Patient-physician communication during outpatient palliative treatment visits: an observational study. [JAMA 2001 Mar 14;285\(10\):1351-7.](#)

188 - Cull A

Cull A, Stewart M, Altman DG. Assessment of and intervention for psychosocial problems in routine oncology practice. [Br J Cancer 1995 Jul;72\(1\):229-35.](#)

189 - Perez-Stable EJ

Perez-Stable EJ, Miranda J, Munoz RF, Ying YW. Depression in medical outpatients. Underrecognition and misdiagnosis. [Arch Intern Med 1990 May;150\(5\):1083-8.](#)

190 - Bjordal K

Bjordal K, Kaasa S. Psychological distress in head and neck cancer patients 7-11 years after curative treatment. [Br J Cancer 1995 Mar;71\(3\):592-7.](#)

191 - Detmar SB

Detmar SB, Muller MJ, Wever LD, Schornagel JH, Aaronson NK. A randomized study of the value of health-related quality of life assessments in daily clinical oncology. submitted . [2003.](#)

192 - Pruyn JF

Pruyn JF, Heule HA, Knegt PP, Mosterd FR, Van Hest MA, Sinnige HA, et al. On the enhancement of the efficiency in care for cancer in outpatient clinics: an instrument to accelerate psychological screening and referral. [Submitted for publication . 2003.](#)

193 - Mesters I

Mesters I, van den BH, McCormick L, Pruy J, de Boer M, Imbos T. Openness to discuss cancer in the nuclear family: scale, development, and validation. [Psychosom Med 1997 May;59\(3\):269-79.](#)

194 - Klein Poelhuis EH

Klein Poelhuis EH, Schade E, Kiezebrink ML, Pruy JF, Razenberg PP, Wijnberg AE. Bewaakte overgangen; continuïteit in de zorg voor de patient met kanker. Eindhoven: IKZ; 1997.

195 - Sewnaik A

Sewnaik A. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: analysis of a nationwide study in the Netherlands over a 10-year period. [Clin Otolaryngol Allied sci 2005;30:52-7.](#)

196 - Elias MM

Elias MM. Carcinoma of the pyriform sinus: a retrospective analysis of treatment results over a 20 year period. [Clin Otolaryngol 1995;20:249-53.](#)

197 - Steiner W

Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, Kron M. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. [Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 124: 58-67.](#)

198 - Steiner W

Steiner W, Ambrosch P. (2000): Endoscopic laser surgery of cancer of the upper aerodigestive tract. With special emphasis on cancer surgery. Georg Thieme, Stuttgart, New York

199 - Motta G

Motta G, Esposito E, Motta S, Tartaro G, Testa D. CO(2) laser surgery in the treatment of glottic cancer. [Head Neck 2005;27:566-73.](#)

200 - Smith JC

Smith JC, Myers EN. Progress in laryngeal surgery. [Head Neck 2002;24:955-64.](#)

201 - Glanz H

Glanz H. Pathomorphological aspects of transoral resection of hypopharyngeal carcinoma with preservation of the larynx. Patient selection and treatment results. [Laryngorhinootologie 1999; 78: 654-62.](#)

202 - Zbaren P

Zbaren P, Egger CH. Growth pattern of pyriform sinus carcinoma. [Laryngoscope 1997; 107: 511-518.](#)

203 - Ogura JH

Ogura JH, Jurema DA, Watson RK. Partial laryngopharyngectomy and neckdissection for pyriform sinus cancer. [Laryngoscope 1960; 70: 1399-1417.](#)

204 - Spector JG

Spector JG, Sessions DG, Emami B. et. al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: a nonrandomized comparison of therapeutic modalities and long-term results. [Laryngoscope 1995; 105: 397-406.](#)

205 - Chevalier D

Chevalier D, Watelet JB, Darras JA, et al. Supraglottic hemilaryngectomy plus radiation for the treatment of early lateral margin and pyriform sinus carcinoma. [Head Neck 1997;19: 1-5](#)

206 - Baillet F

Baillet F. Interet de l'association chirurgie partielle-radiotherapie postoperatoire le traitement des tumeurs de l'hypopharynx. Etude a propos de 142 T1-T2 traites par chirurgie partielle, chirurgie radicale ou radiotherapie exclusive. [Bull Cancer Radiother 1996;83:65-9.](#)

207 - Laccoureye O

Laccoureye O, Merite-Drancy A, Brasnu D, et al. Hemilaryngopharyngectomy in selected pyriform sinus carcinoma staged as T2. [Laryngoscope 1993;103: 1373-](#)

208 - Czaja JM

Czaja JM. Surgical management of early-stage hypopharyngeal carcinoma. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106:909-13](#)

209 - Spiro RG

Spiro RG, Kelly J, Vega AL, Harrison LB, Strong EW. Squamous carcinoma of the posterior pharyngeal wall. [Am J Surg 1990; 160: 420-423.](#)

210 - Jol JK

Jol JK, Quak JJ, de Bree R, Leemans R. Larynx preservation surgery for advanced posterior pharyngeal wall carcinoma with free flap reconstruction: critical appraisal [Oral Oncology 2003; 39: 552-558.](#)

211 - Schwager K

Schwager K. Free-flap reconstruction for laryngeal preservation after partial laryngectomy in patients with extended tumors of the oropharynx and hypopharynx. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1999;256:280-2.](#)

212 - Rudert HH

Rudert HH, Hoft S. Transoral carbon-dioxide laser resection of hypopharyngeal carcinoma. [Eur Arch Otorhinolaryngol . 2003; 260: 198-206.](#)

213 - Rademaker AW

Rademaker AW. Eating ability in head and neck cancer patients after treatment with chemoradiation: a 12 month follow-up study accounting for dropout. [Head Neck 2003;25:1034-41.](#)

214 - Terrell JE

Terrell JE. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:964-71.](#)

215 - Finizia C

Finizia C. Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a posttreatment comparison of laryngectomy (salvage surgery) versus radiotherapy. [Laryngoscope 1998;108:1566-73.](#)

216 - Murry T

Murry T, Madasu R, Martin A, Robbins KT. Acute and chronic changes in swallowing and quality of life following intraarterial chemoradiation for organ preservation with advanced head and neck carcinoma. [Head Neck 1998;20:31-7.](#)

217 - Nguyen NP

Nguyen NP. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. [Ann Oncol 2004;15:383-8.](#)

218 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Tan IB, Rasch CR, Balm AJ, Keus RB, Schornagel JH, Hilgers FJ. Quality-of-life assessment after supradose selective intra-arterial cisplatin concomitant radiation (RADPLAT) for inoperable stage IV head and neck squamous cell carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1185-90.](#)

219 - Forastiere A

Forastiere A. Larynx preservation trials: a critical appraisal. [Sem Radiat Oncol 1998;8:254-61.](#)

220 - Browman GP

Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L; Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. [Head Neck. 2001 Jul;23\(7\):579-89.](#)

221 - Allal AS

Allal AS, Nicoucar K, Mach N, Dulguerov P. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. [Head Neck 2003;25:833-9.](#)

222 - Allal AS

Allal AS. Can concomitant-boost accelerated radiotherapy be adopted as routine treatment for head-and-neck cancers? A 10-year single institution experience. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1431-6.](#)

223 - Adelstein DJ

Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, Carroll MA. Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer with hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy. [J Clin Oncol 2002;20:1405-10.](#)

224 - Eisbruch A

Eisbruch A. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:23-8.](#)

225 - Lefebvre J

Lefebvre J. Larynxpreservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III trial. [J Natl Cancer Inst 1996;88:890-9.](#)

226 - The department of veterans affairs laryngeal cancer study group

The department of veterans affairs laryngeal cancer study group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. [N Engl J Med 1991;324:1685-90](#)

227 - Weber RS

Weber RS. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:44-9.](#)

228 - Zelevsky MJ

Zelevsky MJ. Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. [Head Neck 1996;18:405-11](#)

229 - Spaulding MB

Spaulding MB. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. [J Clin Oncol 1994;12:1592-9.](#)

230 - Samant S

Samant S. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function. [Head Neck 1999;21:595-601.](#)

231 - Pignon JP

Pignon JP, Bourhis J, Dromme L, Designe L. Chemotherapy added to local/regional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. [Lancet 2000;355:949-55.](#)

232 - Pignon JP

Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. Apport des méta-analyses sur données individuelles au traitement des cancers ORL. [Cancer Radiothérapie 2005;9:31-6.](#)

233 - Bourhis J

Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. [Lancet 2006;368:843-54.](#)

234 - Richard JM

Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. [Eur J Cancer 1998;34:224-8.](#)

235 - Lefebvre JL

Lefebvre JL. Preservation of form and function during management of cancer of the larynx and hypopharynx. [World J Surg 2003; 27:811-6](#)

236 - Forastiere AA

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. [N Engl J Med. 2003 Nov 27;349:2091-8.](#)

237 - Hoffman HT

Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, et. al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. [Laryngoscope 1997; 107: 1005-1017](#)

238 - Godballe C

Godballe C. Hypopharyngeal cancer: results of treatment based on radiation therapy and salvage surgery. [Laryngoscope 2002;112:834-8.](#)

239 - [Van Mierlo IJ](#)

Van Mierlo IJ. Radiation therapy for cancer of the piriform sinus. A failure analysis. [Am J Clin Oncol 1995;18:502-9.](#)

240 - [Garden AS](#)

Garden AS. Early squamous cell carcinoma of the hypopharynx: outcomes of treatment with radiation alone to the primary disease. [Head Neck 1996;18:317-22.](#)

241 - [Garden AS](#)

Garden AS. Hyperfractionated radiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck: comparison of two fractionation schedules. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:493-502.](#)

242 - [Fein DA](#)

Fein DA. Pharyngeal wall carcinoma treated with radiotherapy: impact of treatment technique and fractionation. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:751-7.](#)

243 - [Horiot JC](#)

Horiot JC. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. [Radiother Oncol 1992;25:231-241.](#)

244 - [Horiot JC](#)

Horiot JC. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. [Radiother Oncol 1997;44:111-121.](#)

245 - [Horiot JC](#)

Horiot JC. Essais therapeutiques controles de radiotherapie hyperfractionee et accelereee dan les cancers ORL. [Bull Acad Natl Med 1998;182:1247-60.](#)

246 - [Fu KK](#)

Fu KK. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: first report of RTOG 9003. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:7-16](#)

247 - [Overgaard J](#)

Overgaard J. Five compared to six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 & 7 randomised controlled trial. [Lancet 2003;362:933-40.](#)

248 - [Skladowski K](#)

Skladowski K. Randomized clinical trial on 7-days continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer. Report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. [Radiother Oncol 2000;55:101-10.](#)

249 - [Slotman BJ](#)

Slotman BJ. Surgery and postoperative radiotherapy and radiotherapy alone for T3-T4 cancers of the piriform sinus. Treatment results and patterns of failure. [Acta Oncol 1994;33:55-60.](#)

250 - [Tombolini V](#)

Tombolini V, Santarelli M, Raffetto N, Donato V, Valeriani M, Ferretti A, Enrici RM. Radiotherapy in the treatment of stage III-IV hypopharyngeal carcinoma. [Anticancer Res 2004;24:349-54.](#)

251 - [Kim S](#)

Kim S. Advanced hypopharyngeal carcinoma treatment results according to treatment modalities. [Head](#)

[Neck 2001;23:713-7.](#)

252 - [Rosenthal E](#)

Rosenthal E, Carroll W, Dobbs M, S Magnuson JC, Wax M, Peters G. Simplifying head and neck microvascular reconstruction. [Head Neck 2005; 26: 930-936](#)

253 - [Disa JJ](#)

Disa JJ, Pusic AL, Hidalgo DH, Cordeiro PG. Simplifying microvascular head and neck reconstruction: a rational approach to donor site selection. [Ann Plast Surg 2001; 47: 385-389.](#)

254 - [Urken ML](#)

Urken ML, Vickery C, Weinberg H, Buchbinder D, Biller HF. Geometry of vascular pedicle in free tissue transfers to the head and neck. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989; 115:954-960](#)

255 - [Scharpf J](#)

Scharpf J, Esclamado RM. Reconstruction with radial forearm flaps after ablative surgery for hypopharyngeal cancer. [Head Neck 2003;25:261-266](#)

256 - [AnthonyJP](#)

AnthonyJP, Singer MI, Deaschler DE, Dougherty ET, Reed CG, Kaplan MJ. Long term functional results after pharyngoesophageal reconstruction with the radial forearm free flap. [Am J Surg 1994;168: 441- 5](#)

257 - [Jones AS](#)

Jones AS. A report of 50 patients with carcinoma of the hypopharynx treated by total pharyngolaryngectomy repaired by gastric transposition. [Clin Otolaryngol 2001;26:447-51](#)

258 - [Theile DR](#)

Theile DR, Robinson DW, Theile DE, et al. Free jejunal interposition reconstruction after pharyngolaryngectomy; 201 cases. [Head Neck 1995;17: 83-8.](#)

259 - [Chevalier D](#)

Chevalier D, Triboulet JP, Patenotr P, et al. Free jejunal graft reconstruction after total pharyngolaryngeal resection for hypopharyngeal cancer. [Clin Otolaryngol 1997;22: 41-3.](#)

260 - [Olthoff A](#)

Olthoff A, Mrugalla S, Laskawi R, Frohlich M, Stuermer I, Kruse E, Ambrosch P, Stemer W. Assessment of irregular voices after total and laser surgical partial laryngectomy. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 994-999.](#)

261 - [Cox JD](#)

Cox JD. Dose-response for local control with hyperfractionated radiation therapy in advanced carcinomas of the upper aerodigestive tracts: preliminary report of radiation therapy oncology group protocol 83-13. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;18:515-521.](#)

262 - [Stuchke](#)

Stuchke. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. [IJROBP 1997;37:259-67](#)

263 - [Hliniak A](#)

Hliniak A. A multicentre randomized controlled trial of a conventional versus modestly accelerated radiotherapy in the laryngeal cancer: influence of a 1 week shortening overall time. [Radiother Oncol 2002;62:1-10.](#)

264 - [Maciejewski B](#)

Maciejewski B. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. [Radiother Oncol 1996;40:137-45](#)

265 - [Poulsen MG](#)

Poulsen MG. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. [Radiother Oncol 2001;60:113-22](#)

266 - [Jackson SM](#)

Jackson SM. A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. [Radiother Oncol 1997;43:39-46](#).

267 - [Fowler JF](#)

Fowler JF. Confirmation of improved local-regional control with altered fractionation in head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:3-6](#).

268 - [Peters LJ](#)

Peters LJ. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer; the time factor. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:831-6](#).

269 - [Bourhis J](#)

Bourhis J. Altered fractionated radiotherapy in the management of head and neck carcinomas: advantages and limitations. [Curr Opin Oncol 2004;16:215-9](#).

270 - [Leborgne F](#)

Leborgne F. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer. [Int J Cancer 2000;90:80-91](#).

271 - [Nguyen LN](#)

Nguyen LN, Ang KK. Radiotherapy for cancer of head and neck: altered fractionation regimes. [Lancet Oncol 2002;11:693-701](#).

272 - [Rosenthal DI](#)

Rosenthal DI, Ang KK. Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation and patient selection for treatment of head and neck squamous cell carcinoma. [Semin Radiat Oncol 2004;14:153-66](#).

273 - [Gregoire V](#)

Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Hamoir M, Reychler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on surgical experience. [Radiother Oncol 2000;56:135-150](#).

274 - [Buckley JG](#)

Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. [Head neck 2000;22:380-5](#).

275 - [Byers RM](#)

Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. [Head Neck Surg 1988;10:160-7](#).

276 - [Chao KS](#)

Chao KS, Wippold FJ, Ozygit G, Tran BN, Dempsey JF. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1174-84](#).

277 - Johnson Jt

Johnson Jt. Medial vs lateral wall pyriform sinus carcinoma: implications for management of regional lymphatics. [Head Neck 1994;16:173-80.](#)

278 - Amatsu M

Amatsu M. Significance of retropharyngeal node dissection at radical surgery for carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus. [Laryngoscope 2001;111:1099-103](#)

279 - Gross ND

Gross ND. Impact of retropharyngeal lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:169-73.](#)

280 - Hasegawa Y

Hasegawa Y, Matsuura H. Retropharyngeal node dissection in cancer of the oropharynx and hypopharynx. [Head Neck 1994;16:173-80.](#)

281 - Timon CV

Timon CV. Paratracheal lymph node involvement in advanced cancer of the larynx, hypopharynx and cervical oesophagus. [Laryngoscope 2003;113:1595-9.](#)

282 - Suwinski R

Suwinski R, Maciejewski R, Withers HR. Dose-response relationship for elective neck irradiation of head and neck cancer- facts and controversies. [Neoplasma 1998;45:107-12.](#)

283 - Bataini JP

Bataini JP. Radiotherapy in N0 head and neck cancer patients. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1993;250:442-5.](#)

284 - Pillsbury HC

Pillsbury HC. A rationale for therapy of the N0 neck. [Laryngoscope 1997;107:1294](#)

285 - Ambrosch P

Ambrosch P. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. [Otolaryngol Head Neck Surg 2001;124:180-7.](#)

286 - Eisbruch A

Eisbruch A. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:28-42.](#)

287 - Layland MK

Layland MK. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx and hypopharynx: N0 versus N+. [Laryngoscope 2005;115:629-39.](#)

288 - Robbins KT

Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Session RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117:601-5](#)

289 - Robbins KT

Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. [Otolaryngol Clin North Am 1998;31:639-655](#)

290 - [Robbins KT](#)

Robbins KT. Integrating radiological criteria into the classification of cervical lymph node disease. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:385-7.](#)

291 - [Robbins KT](#)

Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:751-8.](#)

292 - [Levendag P](#)

Levendag P, Braaksma M, Coche E, van der Est H, Hamoir M, Muller K, Noever I, Nowak P, van Sorensen De Koste J, Gregoire V. Rotterdam and Brussels CT-based neck nodal delineation compared with surgical levels as defined by the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:113-23.](#)

293 - [Levendag P](#)

Levendag P, Gregoire V, Hamoir M, Voet P, van der Est H, Heijmen B, Kerrebijn J. Intraoperative validation of CT-based lymph nodal levels, sublevels IIa and IIb: is it of clinical relevance in selective radiation therapy? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:690-9.](#)

294 - [Gregoire V](#)

Gregoire V, Levendag P, Ang KK, Bernier J, Braaksma M, Budach V, Chao C, Coche E, Cooper JS, Cosnard G, Eisbruch A, El-Sayed S, Emami B, Grau C, Hamoir M, Lee N, Maingon P, Muller K, Reychler H. CT-based delineation of lymph node levels related CTVs in the node negative neck : DAHANCA, EORTC, GORTEC, NCIC, RTOG consensus guidelines. [Radiother Oncol 2003 ;69 :227-36.](#)

295 - [Trotti A](#)

Trotti A, Fu KK, Pajak TF, Jones CU, Spencer SA, Philips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. Long term outcomes of RTOG 90-03: a comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63 \(supplement\):S70-71.](#)

296 - [Bourhis J](#)

Bourhis J, Fortin A, Dupuis O, Dometge C, Lusinchi A, Marandas P, Schwaab G, Armand JP, Luboinski B, Malaise E et al. Very accelerated radiation therapy: preliminary results in locally unresectable head and neck carcinomas. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:747-52.](#)

297 - [Bourhis J](#)

Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer; a GORTEC trial. [J Clin Oncol 2006;24:2873-8.](#)

298 - [Dische S](#)

Dische S, Saunders M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. [Radiother Oncol 1997;44:123-36.](#)

299 - [Kaanders JH](#)

Kaanders JH. Altered fractionation: limited by mucosal reactions? [Radiother Oncol 1999;50:247-60.](#)

300 - [Mendenhall WM](#)

Mendenhall WM, Million RR, Bova FJ. Analysis of time-dose factors in clinically positive neck nodes treated with irradiation alone in squamous cell carcinoma of the head and neck. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:639-43.](#)

301 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Million RR. Elective neck irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck; analysis of time-dose factors and causes of failure. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:741-61.](#)

302 - Mendenhall WM

Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy: the role of neck dissection for clinically positive neck nodes. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:733-40.](#)

303 - Taylor JM

Taylor JM, Mendenhall WM, Lavey RS. Time-dose factors in positive neck nodes treated with irradiation only. [Radiother Oncol 1991;22:167-73.](#)

304 - Bataini JP

Bataini JP, Bernier J, Jaulerry C, Brunin F, Pontvert D. Impact of cervical disease and its definitive radiotherapeutic management on survival : experience in 2013 patients with squamous cell carcinomas of oropharynx and pharyngolarynx. [Laryngoscope 1990 ;100 :716-23.](#)

305 - Boyd TS

Boyd TS. Planned postradiotherapy neck dissection in patients with advanced head and neck cancer. [Head Neck 1998;20:132-7.](#)

306 - Wang SJ

Wang SJ. Combined radiotherapy with planned neck dissection for small head and neck cancers with advanced cervical metastases. [Laryngoscope 2000;110:1794-7.](#)

307 - Chan SW

Chan SW, Mukesh BN. Treatment outcome of N3 nodal head and neck squamous cell carcinoma. [Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129: 55-60.](#)

308 - Narayan K

Narayan K. Planned neck dissection as an adjunct to the management of patients with advanced neck disease treated with definitive radiotherapy: for some or for all? [Head Neck 1999;21:606-13.](#)

309 - Corry J

Corry J, Smith JG, Peters LJ. The concept of a planned neck dissection is obsolete. [Cancer 2001;7:472-4.](#)

310 - Johnson CR

Johnson CR, Silverman LN, Clay LB, Schmidt-Ullrich R. Radiotherapeutic management of bulky cervical lymphadenopathy in squamous cell carcinoma of the head and neck: is postradiotherapy neck dissection necessary? [Radiat Oncol Invest 1998;6:52-7.](#)

311 - Hanna E

Hanna E, Alexiou M, Morgan J, Badley J, Maddox AM, Penagaricano J, Fan CY, Breau R, Suen J. Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck: efficiency, toxic effects and limitations. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:861-7.](#)

312 - Ahmed KA

Ahmed KA, Robbins KT, Wong F, Salazar JE. Efficacy of concomitant chemoradiation and surgical salvage for N3 node disease associated with upper aerodigestive tract carcinoma. [Laryngoscope 2000;110:1789-93.](#)

313 - Robbins KT

Robbins KT, Wong FS, Kumar P, Hartsell WF, Vieira F, Mullins B, Niell HB. Efficacy of targeted

chemoradiation and planned selective neck dissection control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:670-5.](#)

314 - [Adelstein DJ](#)

Adelstein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, Strome M, Lavertu P, Lorenz RR, Carroll MA. Multiagent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: mature results from a single institution. [J Clin Oncol 2006;24:1064-71.](#)

315 - [Grabenbauer GG](#)

Grabenbauer GG. Neck dissection following radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: for selected cases only? [Radiother Oncol 2003;66:57-63.](#)

316 - [Mendenhall WM](#)

Mendenhall WM. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. [Head Neck 2002;24:1012-8.](#)

317 - [Garg M](#)

Garg M, Beitler JJ. Controversies in management of the neck in head and neck cancer. [Curr Treat Options Oncol 2004;5:35-40.](#)

318 - [Pelleteri PK](#)

Pelleteri PK. Planned neck dissection following chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: is it necessary for all? [Head Neck 2006;28:166-175.](#)

319 - [Liauw SL](#)

Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Werning JW, Mendenhall WM. Postradiotherapy neck dissection for lymph node positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. [J Clin Oncol 2006;24:1421-7.](#)

320 - [Lundahl RE](#)

Lundahl RE. Combined neck dissection and postoperative radiation therapy in the management of high-risk neck: a matched pair analysis. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;40:529-34.](#)

321 - [Richards BL](#)

Richards BL, Spiro JD. Controlling advanced neck disease: efficacy of neck dissection and radiotherapy. [Laryngoscope 2000;110:1124-7.](#)

322 - [Smeele LE](#)

Smeele LE, Leemans CR, Reid CB, Tiwari R, Snow GB. Neck dissection for advanced lymph node metastasis before definitive radiotherapy for primary of the head and neck. [Laryngoscope 2000;110:1210-4.](#)

323 - [Allal AS](#)

Allal AS. A conservative approach to pharyngeal carcinoma with advanced neck disease: optimizing neck management. [Head Neck 1999;21:217-22.](#)

324 - [Byers RM](#)

Byers RM. Selective neck dissection for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: patterns of regional failure. [Head Neck 1999;21:499-505.](#)

325 - [Smeele LE](#)

Smeele LE. Positive surgical margins in neck dissection specimens in patients with head and neck squamous cell carcinoma and the effect of radiotherapy. [Head Neck 2000;22:559-63.](#)

326 - Verschuur HP

Verschuur HP. Preservation of function by radiotherapy of small primary carcinomas preceded by neck dissection for extensive nodal metastases of the head and neck. [Head Neck 1996;18:277-82.](#)

327 - Garden AS

Garden AS, Asper JA, Morrison WH, Schechter NR, Glisson BS, Kies MS, Myers JN, Ang KK. Is concurrent chemoradiation the treatment of choice for all patients with stage III of IV head and neck carcinoma? [Cancer 2004;100:1171-8.](#)

328 - Lavertu P

Lavertu P, Adelstein DJ. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer. [Head Neck 1997;559-66.](#)

329 - McHam SA

McHam SA. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2-N3 squamous cell head and neck cancer? [Head Neck 2003;25:791-8.](#)

330 - Argiris A

Argiris A, Stenson KM, Brockstein BE, Mittal BB, Pelzer H, Kies MS, Jayaram P, Portugal L, Wenig BL, Rosen FR, Haraf DJ, Vokes EE. Neck dissection in the combined modality therapy of patients with locoregionally advanced head and neck cancer. [Head Neck 2004;26:447-55.](#)

331 - Sanguinetti G

Sanguinetti G, Corvo R, Benasso M, Margarino G, Somani M, Roncallo F, Mereu P, Bacigalupo A, Vitale V. Management of the neck after alternating chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. [Head Neck 1999;21:223-8.](#)

332 - Porceddu SV

Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, Corry J, Peters LJ. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. [Head Neck 2005;27:175-81.](#)

333 - Yao M

Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, Graham SM, Chang K, Dornfeld KJ, Menda Y, Buatti JM. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:991-9.](#)

334 - Davidson BJ

Davidson BJ, Newkirk KA, Harter KW, Picken CA, Cullen KJ, Session RB. Complications from planned, posttreatment neck dissections. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125:401-5.](#)

335 - Hinerman RW

Hinerman RW, Mendenhall WM. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. [Head Neck 2002;24:456-67.](#)

336 - Stenson KM

Stenson KM, Haraf DJ, Pelzer H, Recant W, Kies MS, Weichselbaum RR, Vokes EE. The role of cervical lymphadenectomy after aggressive concomitant chemoradiotherapy: the feasibility of selective neck dissection. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:950-6.](#)

337 - Stenston KM

Stenston KM, Huo D, Blair E, Cohen EE, Argiris A, Haraf DJ, Vokes EE. Planned post-chemoradiation neck dissection: significance of radiation. [Laryngoscope 2006;116:33-6.](#)

338 - Robbins KT

Robbins KT, Doweck I, Samant S, Vieira F. Effectiveness of superselective and selective neck dissection for advanced nodal metastases after chemoradiation. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005 ;131 :965-9.](#)

339 - Triboulet JP

Triboulet JP, Mariette C, Chevalier D, Amrouni H. Surgical management of carcinoma of the hypopharynx and cervical esophagus: analysis of 209 cases. [Arch Surg 2001;136:1164-70.](#)

340 - Julieron M

Julieron M, Kolb F, Schwaab G, Marandas P, Billard V, Lusinchi A, Le Ridant AM, Luboinski B. Surgical management of posterior pharyngeal wall carcinomas: functional and oncologic results. [Head and Neck 2001;23: 80-86.](#)

341 - Kraus DH

Kraus DH. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. [Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:637-41.](#)

342 - Bahadur S

Bahadur S. Results of radiotherapy with or without salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx. [J Laryngol Otol 2002;116:29-32.](#)

343 - Axon PR

Axon PR. A comparison of surgery and radiotherapy in the management of postcricoid carcinoma. [Clin Otolaryngol 1997;22:370-4.](#)

344 - Staar S

Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, Flentje M, Eckel HE, Mueller RP. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Aug 1;50\(5\):1161-71.](#) Erratum in: [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Oct 1;51\(2\):569.](#)

345 - Budach V

Budach V, Stuschke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Herrmann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluorouracil-mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. [J Clin Oncol. 2005 Feb 20;23\(6\):1125-35.](#)

346 - Jeremic B

Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. [Radiother Oncol. 1997 Apr;43\(1\):29-37.](#)

347 - Brizel DM

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. [N Engl J Med. 1998 Jun 18;338\(25\):1798-804.](#)

348 - Wendt TG

Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. [J Clin Oncol. 1998 Apr;16\(4\):1318-24.](#)

349 - Calais G

Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. [J Natl Cancer Inst. 1999 Dec 15;91\(24\):2081-6.](#)

350 - Jeremic B

Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, Vaskovic Z, Tadic L. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. [J Clin Oncol. 2000 Apr;18\(7\):1458-64.](#)

351 - Adelstein DJ

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. [J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21\(1\):92-8.](#)

352 - Denis F

Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. [J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22\(1\):69-76.](#)

353 - Huguenin P

Huguenin P, Beer KT, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB, Pestalozzi B, Schmid S, Thoni A, Ozsahin M, Bernier J, Topfer M, Kann R, Meier UR, Thum P, Bieri S, Nötter M, Lombriser N, Glanzmann C. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. [J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22\(23\):4665-73.](#)

354 - Fountzilas G

Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. [Med Oncol 2004;21:95-107.](#)

355 - Budach W

Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. [BMC Cancer 2006;6:28.](#)

356 - Abitbol A

Abitbol A, Abdel-Wahab M, Lewin A, Troner M, Rodrigues MA, Hamilton-Nelson KL, Markoe A. Phase II study of tolerance and efficacy of hyperfractionated radiotherapy and 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel (Taxol) in stage III and IV inoperable and/or unresectable head-and-neck squamous cell carcinoma: A-2-protocol. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:942-7.](#)

357 - Abitbol A

Abitbol A, Abdel-Wahab M, Harvey M, Lewin A, Troner M, Hamilton-Nelson K, Wu J, Markoe A. Phase II study of tolerance and efficacy of hyperfractionated radiotherapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel (taxol) and amifostine (ethyol) in head and neck squamous cell carcinomas: A-3-protocol. [Am J Clin Oncol 2005;28:449-55.](#)

358 - Garden AS

Garden AS, Harris J, Vokes EE, Forastiere AA, Ridge JA, Jones C, Horwitz EM, Glisson BS, Nabell L, Cooper JS, Demas W, Gore E. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: a randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. [J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22\(14\):2856-64.](#)

359 - Dobrowsky W

Dobrowsky W, Naude J. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy with/without mitomycin C in head and neck cancers. [Radiother Oncol 2000;57:119-24.](#)

360 - Ang KK

Ang KK, Harris J, Garden AS, Trotti A, Jones CU, Carrascosa L, Cheng JD, Spencer SS, Forastiere A, Weber RS. Concomitant boost radiation plus concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: radiation therapy oncology group phase II trial 99-14. [J Clin Oncol 2005;23:3008-15.](#)

361 - Garden AS

Garden AS, Harris J, Jones CU, Trotti A, Carrascosa LA, Cheng JD, Spencer SA, Ang K. Concomitant boost radiation and concurrent cisplatin for advanced head and neck carcinomas: update of a phase II trial of the RTOG (99-14). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63 supplement: S71-72.

362 - Bourhis J

Bourhis J, Calais G, Lapeyre M, Tortochaux J, Alfonsi M, Sire C, Bardet E, Rives M, Bergerot P, Rhein B, Desprez B; French Head and Neck Cancer Group (GORTEC). Concomitant radiochemotherapy or accelerated radiotherapy: analysis of two randomized trials of the French Head and Neck Cancer Group (GORTEC). [Sem Oncol 2004;31:822-6.](#)

363 - Maguire PD

Maguire PD, Meyerson MB, Neal CR, Hamann MS, Bost AL, Anagnost JW, Ungaro PC, Pollock HD, McMurray JE, Wilson EP, Kotwall CA. Toxic cure: hyperfractionated radiotherapy with concurrent cisplatin and fluorouracil for stage III and IVA head and neck cancer in the community. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:698-704.](#)

364 - Newkirk KA

Newkirk KA. Planned neck dissection for advanced primary head and neck malignancy treated by organ preservation therapy: disease control and survival outcomes. [Head Neck 2001;23:73-9.](#)

365 - Brizel DM

Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, Fisher SR, Clough RI, Downey MA, Scher RL. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1418-23.](#)

366 - Frank DK

Frank DK, Hu KS, Culliney BE, Persky MS, Nussbaum M, Schantz SP, Malamud SC, Holliday RA, Khorsandi AS, Sessions RB, Harrison LB. Planned neck dissection after concomitant radiochemotherapy for advanced head and neck cancer. [Laryngoscope 2005;115:1015-20.](#)

367 - Armstrong J

Armstrong J, Pfister D, Strong E, Heimann R, Kraus D, Polishook A, Zelefsky M, Bosl G, Shah J, Spiro R et al. The management of the clinically positive neck as part of a larynx preservation approach. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:759-65.](#)

368 - Pathak I

Pathak I. Efficacy of surgical salvage for advanced neck metastases after radiotherapy failure. [J Otolaryngol 2000;29:340-3.](#)

369 - Hehr T

Hehr T, Classen J, Schreck U, Glocker S, Koitschev A, Bamberg M, Budach W. Selective lymph node dissection following hyperfractionated accelerated radio-(chemo-) therapy for advanced head and neck cancer. [Strahlenther Onkol 2002;178:363-8.](#)

370 - [Doweck I](#)

Doweck I, Robbins KT, Mendenhall WM, Hinerman RW, Morris C. Neck level-specific nodal metastases in oropharyngeal cancer: is there a role for selective neck dissection after definitive radiation therapy? [Head Neck 2003;25:960-7.](#)

371 - [Doweck I](#)

Doweck I, Denys D, Robbins KT. Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. [Laryngoscope. 2002 Oct;112\(10\):1742-9.](#)

372 - [Sunwoo JB](#)

Sunwoo JB, Herscher LL, Kroog GS, Thomas GR, Ondrey FG, Duffey DC, Solomon BI, Boss C, Albert PS, McCullugh L, Rudy S, Muir C, Zhai S, Figg WD, Cook JA, Mitchell JB, Van Waes C. Concurrent paclitaxel and radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer. [J Clin Oncol. 2001 Feb 1;19\(3\):800-11.](#)

373 - [Pameijer FA](#)

Pameijer FA, Hermans R, Mancuso AA, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Kubilis PS, van Tinteren H. Pre- and post-radiotherapy computed tomography in laryngeal cancer: imaging-based prediction of local failure. [Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Sep 1;45\(2\):359-66.](#)

374 - [Pameijer FA](#)

Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, Parsons JT, Mukherji SK, Mermans R, Kubilis PS. Evaluation of pretreatment computed tomography as a predictor of local control in T1/T2 pyriform sinus carcinoma treated with definitive radiotherapy. [Head Neck 1998;20:159-68.](#)

375 - [van den Broek GB](#)

van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA, Peter E, van den Brekel MW, Tan IB, Schornagel JH, de Bois JA, Zijp LJ, Balm AJ. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. [Cancer. 2004 Oct 15;101\(8\):1809-17.](#)

376 - [Le Tourneau C](#)

Le Tourneau C. Prognostic indicators for survival in head and neck squamous cell carcinomas: analysis of a series of 621 cases. [Head Neck 2005;27:801-8.](#)

377 - [Nicolai P](#)

Nicolai P. Prognostic determinants in supraglottic carcinoma: univariate and Cox regression analysis. [Head Neck 1997;19:323-34.](#)

378 - [Kurek R](#)

Kurek R, Kalogera-Fountzila A, Muskall K, Dafni U, Schnabel T, Kober B, Roddiger S, Martin T, Fountzilias G, Zamboglou N. Usefulness of tumor volumetry as a prognostic factor of survival in head and neck cancer. [Strahlenther Onkol 2003;179:292-7.](#)

379 - [Plataniotis GA](#)

Plataniotis GA, Therofanopoulou ME, Kalogera-Fountzila A, Haritanti A, Ciuleanu E, Ghilezan N, Zamboglou N, Dimitriadis A, Sofroniasis I, Fountzilias G. Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head and neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:1018-26.](#)

380 - [Lee WR](#)

Lee WR, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Cooper JS, Vikram B, Coia LR, Rotman M, Ortiz H. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:1069-75.](#)

381 - [Lau H](#)

Lau H, Brar S, Hao D, MacKinnin J, Yee D, Gluck S. Concomitant low-dose cisplatin and three-dimensional conformal radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: analysis of survival and toxicity. [Head Neck 2006;28:189-96.](#)

382 - [Daly T](#)

Daly T, Poulson MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L, Walker Q. The effect of anaemia on efficacy and normal tissue toxicity following radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. [Radiother Oncol 2003;68:113-22.](#)

383 - [Prosnitz RG](#)

Prosnitz RG, Yao B, Farell CL, Clough R, Brizel DM. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1087-95.](#)

384 - [Rabinovitch R](#)

Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA, Raben D, Ang KK, Fu KK, Cooper JS; Radiation Therapy Oncology Group. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. [Head Neck 2006;28:287-96.](#)

385 - [Maurizi M](#)

Maurizi M, Almadori G, Ferrandian G, Distenano M, Romanini ME, Cadoni G, Benedetti-Panici P, Paludetti G, Scambia G, Mancuso S. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. [Br J Cancer 1996 ;74 :1253-7.](#)

386 - [Ford AC](#)

Ford AC, Grandis JR. Targeting epidermal growth factor receptor in head and neck cancer. [Head Neck 2003 ;25 :67-73](#)

387 - [Erikson JG](#)

Erikson JG, Steiniche T, Overgaard J, on behalf of the Danish Head and Neck Cancer study group (DAHANCA). The influence of epidermal growth factor receptor and tumor differentiation on the response to accelerated radiotherapy of squamous cell carcinomas of the head and neck in the randomized DAHANCA 6 and 7 study. [Radiother Oncol 2005 ;74 :93-100.](#)

388 - [Lammering G](#)

Lammering G. Molecular predictor and promising target : will EGFR now become a star in radiotherapy ? [Radiother Oncol 2005 ;74 :89-91.](#)

389 - [Harari PM](#)

Harari PM, Huang S. Radiation combined with EGFR signal inhibitors : head and neck cancer focus. [Semin Radiat Oncol 2006 ;16 :38-44.](#)

390 - [Harari PM](#)

Harari PM, Huang SM. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy : combining EGFR blockade with radiation. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ;49 :427-33.](#)

391 - [Bonner JA](#)

Bonner JA. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. [N Engl J Med 2006;354:567-78](#)

392 - [Hitt R et al](#)

Hitt R et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. [J Clin](#)

[Oncol 2005;23:8636-45.](#)

393 - [Adelstein DJ](#)

Adelstein DJ. Induction redux: once more with taxanes. [J Clin Oncol 2005;23:8556-8.](#)

394 - [Garden AS](#)

Garden AS. Is there still a role for induction chemotherapy for head and neck cancer? [J Clin Oncol 2005;23:1059-60.](#)

395 - [Machtay M](#)

Machtay M, Rosenthal EI, Hershock D, Jones H, Williamson S, Greenberg MJ, Weinstein GS, Aviles VM, Chalian AA, Weber RS. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a university of Pennsylvania phase II trial. [J Clin Oncol 2002;20:3964-71.](#)

396 - [Urba S](#)

Urba S, Moon J, Giri S, Adelstein DJ, Hanna E, Yoo GH, LeBlanc M, Ensley JF, Schuller DE. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a Southwest Oncology group trial. [J Clin Oncol 2005;23:88-95.](#)

397 - [Beauvillain C](#)

Beauvillain C. Final results of randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. [Laryngoscope 1997;107:648-53.](#)

398 - [Pfreunder L](#)

Pfreunder L. The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1287-97.](#)

399 - [Huang D](#)

Huang D. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular extension and/or positive resection margins: a comparative study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:737-42.](#)

400 - [Pinsolle J](#)

Pinsolle J. Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:145-8.](#)

401 - [Muriel VP](#)

Muriel VP. Time-dose relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. [Radiother Oncol 2001;60:137-145.](#)

402 - [Cooper JS](#)

Cooper JS. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG 85-03 and 88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? [Head Neck 1998;20:588-94.](#)

403 - [Peters LJ](#)

Peters LJ. Evaluation of dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;26:3-11.](#)

404 - [Sanguineti G](#)

Sanguineti G, Richetti A, Bignardi M. Accelerated versus conventional fractionated postoperative radiotherapy for advanced head and neck cancer: results of a multicenter phase III trial. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:762-72.](#)

405 - Zouhair A

Zouhair A. Accelerated postoperative radiotherapy with weekly concomitant boost in patients with locally advanced head and neck cancer. [Radiother Oncol 2004;70:183-8](#)

406 - Ang KK

Ang KK. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:571-8](#)

407 - Awwad HK

Awwad HK. Accelerated hyperfractionation (AHF) compared to conventional fractionation in postoperative radiotherapy of locally advanced head and neck cancer: influence of proliferation. [Br J Cancer 2002;86:517-23.](#)

408 - Trotti A

Trotti A. Postoperative accelerated radiotherapy in high risk squamous cell carcinoma of the head and neck: long term results of a prospective trial. [Head neck 1998;20:119-23.](#)

409 - Rosenthal DI

Rosenthal DI, Liu L, Lee JH et al. Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. [Head Neck 2002;24:115-26.](#)

410 - Suwinski R

Suwinski R. Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:399-412.](#)

411 - Bernier J

Bernier J, Domenge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. [N Eng J Med 2004;350:1945-52](#)

412 - Cooper JS

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. [N Eng J Med 2004;350:](#)

413 - Bachaud JM

Bachaud JM. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. [Int J Radiat Oncol Biol 1996;36:999-1006.](#)

414 - Smid L

Smid L. Postoperative concomitant irradiation and chemotherapy with mitomycin and bleomycin for advanced head and neck carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:1055-62.](#)

415 - Haffty BG

Haffty BG, Son YH. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results of 2 randomized clinical trials. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:241-50.](#)

416 - E. Winquist

Winquist E, The role of postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A cancer care Ontario program. December 2004. <http://www.cancercare.on.ca/>

417 - Bernier J

Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, Glabbeke van M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefebvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a

comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (22931) and RTOG (9501). [Head Neck 2005;27:843-50.](#)

418 - [Weber RS](#)

Weber RS, Kies MS, Rosenthal DI. Editorial. Postoperative treatment intensification for improving outcome in the high-risk patient: an evolutionary process. [Head Neck 2005;27:841-2.](#)

419 - [Bernier J](#)

Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence. [Oncologist 2005;10:215-24.](#)

420 - [Greenberg JS](#)

Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. [Cancer 2003;97:1464-70.](#)

421 - [Myers J N](#)

Myers J N, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. [Cancer 2001;92:3030-6.](#)

422 - [Myers EN](#)

Myers EN, Fagan JJ. Treatment of the N+ neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. [Otolaryngol Clin North Am 1998;31:671-86.](#)

423 - [Carvalho AI](#)

Carvalho AI, Pintos J, Schlecht NF, Oliveira BV, Fava AS, Curado MP, Kowalski LP, Franco EL. Predictive factors for diagnosis of advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:313-8.](#)

424 - [Langendijk JA](#)

Langendijk JA, Slotman BJ, Waal van der I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. [Cancer 2005;104:1408-17.](#)

425 - [Jonkman A](#)

Jonkman A, Kaanders JHAM, Terhaard CHJ et al. Multicenter validation of the RPA classification for patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006.](#)

426 - [Leon X](#)

Leon X, Lopez M, Pineiro Z, Langendijk JA, Leemans CR, Quer M. External validation of a risk group defined by recursive partitioning analysis in patients with head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. [Head Neck. 2007 Apr 2.](#)

427 - [Gregor RT](#)

Gregor RT, Management of chyle fistulization in association with neck dissection. [Otolaryngol Head Neck Surg. 2000; 122\(3\): 434-9.](#)

428 - [Gier de HW](#)

Gier de HW, Balm AJM, Bruning, PF, Gregor RT, Hilers FJM: Systematic approach to the treatment of chylous leakage after neck dissection. [Head and Neck 1996; 18:347-51.](#)

429 - [Rodgers GK](#)

Rodgers GK, Johnson JT, Petruzzelli GJ, et al. Lipid and volume analysis of neck drainage in patients undergoing neck dissection. [Am J Otolaryngol 1992;5:306-9.](#)

430 - Jensen GL

Jensen GL, Mascioli EA, Meyer LP, ea. Dietary modification of chyle composition in chylothorax. [Gastroenterology 1989; 97 \(3\):761-5.](#)

431 - Dougenis D

Dougenis D, Walker WS, Cameron EW, ea. Management of chylothorax complicating extensive esophageal resection. [Surg Gynecol Obstet 1992; 174\(6\):501-6.](#)

432 - Vermeulen WB

Vermeulen WB, Kröger, R, van Mourik JC, et al. Percutane embolisatie van de ductus thoracicus bij persistente ernstige chyluslekkage. [Ned Tijdschr KNO-heelk 2004; 10\(3\): 177-179.](#)

433 - Gal RL

Gal RL, Gal TJ, Klotch DW, Cantor AB. Risk factors associated with hypothyroidism after laryngectomy. [Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Sep;123\(3\):211-7.](#)

434 - Garcia-Serra A

Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. [Am J Clin Oncol 2005 Jun;28\(3\):255-8.](#)

435 - Leon X

Leon X, Gras JR, Perez A, Rodriguez J, de AL, Orus C, et al. Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2002 Apr;259\(4\):193-6.](#)

436 - Mercado G

Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. [Cancer 2001 Dec 1;92\(11\):2892-7.](#)

437 - Jung H

Jung H, Beck-Bornholdt HP, Svoboda V, Alberti W, Hermann T. Quantification of late complications after radiation therapy. [Radiother Oncol 2001;61:233-46.](#)

438 - Dörr W

Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. [Radiother Oncol 2001;61:223-31.](#)

439 - Pasquier D

Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions normal tissues: a literature review. [Radiother Oncol 2004;72:1-13.](#)

440 - Trotti A

Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1-12.](#)

441 - Vissink A

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequela of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med 2003;14:199-212](#)

442 - Cooper JS

Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1141-64.](#)

443 - [Kielbassa AM](#)

Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-L?ckel. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol* 2006;7:326-35.

444 - [Liu RP](#)

Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, Keene HJ. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5-25 years after radiotherapy. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70:724-9.](#)

445 - [Garg AK](#)

Garg AK, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. [J Am Dent Assoc 1997;128:1128-33.](#)

446 - [Dietz A](#)

Dietz A, Rudat V, Nollert J, Helbig M, Vanselow B, Weidauer H. Chronic laryngeal edema as a late reaction to radiochemotherapy. [HNJ 1998;46:708-11.](#)

447 - [Stone HB](#)

Stone HB, Coleman N, Anscher M, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. [Lancet Oncol 2003;4:529-36.](#)

448 - [Denham JW](#)

Denham JW, Hauer-Jensen M, Peters LJ. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1105-6.](#)

449 - [Denham JW](#)

Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury – a complex wound. [Radiother Oncol 2002;63:129-45.](#)

450 - [Withers HR](#)

Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. [Int J Radiat Oncol Biol phys 1988;14:751-9.](#)

451 - [Hopewell JW](#)

Hopewell JW, Trott KR. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. [Radiother Oncol 2000;56: 283-8](#)

452 - [Peters LJ](#)

Peters LJ. Radiation therapy tolerance limits. For one or for all? Janeway Lecture. [Cancer 1996;77:2379-2385](#)

453 - [Emami B](#)

Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-22.](#)

454 - [Rudat V](#)

Rudat V, Dietz A, Nollert J et al. Acute and late toxicity, tumour control and intrinsic radiosensitivity of primary fibroblast in vitro of patients with advanced head and neck cancer after concomitant boost radiochemotherapy. [Radiother Oncol 1999;53:233-45.](#)

455 - [Denham JW](#)

Denham JW, Peter LJ, Johansen J et al. Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? [Radiother Oncol 1999;52:157-64.](#)

456 - [Al-Othman MO](#)

Al-Othman MO, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW, Mendenhall WM. Does feeding tube placement predict for long-term swallowing disability after radiotherapy for head and neck cancer? [Head Neck 2003;25:741-7.](#)

457 - [Trott KR](#)

Trott KR. Cell repopulation and overall treatment time. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:1071-5.](#)

458 - [Stuschke M](#)

Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:259-67.](#)

459 - [Bentzen SM](#)

Bentzen SM, Ruifrok ACC, Thames HD. Repair capacity and kinetics for human mucosa and epithelial tumors in the head and neck: clinical data on the effect of changing the time interval between multiple fractions per day in radiotherapy. [Radiother Oncol 1996;38:89-101](#)

460 - [Bentzen SM](#)

Bentzen SM, Saunders MI, Dische S. Repair halftimes estimated from observations of treatment related morbidity after CHART or conventional radiotherapy of head and neck cancer. [Radiother Oncol 1999;53:219-26.](#)

461 - [Bentzen SM](#)

Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. [Radiother Oncol 2001;60:123-35.](#)

462 - [Bentzen SM](#)

Bentzen SM, Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury. [Semin Radiat Oncol 1994;4:68-80](#)

463 - [Chon BH](#)

Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. [Oncologist 2002;7:751-9.](#)

464 - [Herold DM](#)

Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:475-9.](#)

465 - [Huguenin PU](#)

Huguenin PU, Taussky D, Moe K et al. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of target volume. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:47-52.](#)

466 - [Hammerlid E](#)

Hammerlid E, Silander E, Hörnrestam RN, Sullivan M. Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer – a longitudinal study. [Head Neck 2001;23:113-25.](#)

467 - [Ackerstaff AH](#)

Ackerstaff AH, Tan IB, Rasch CR, Balm AJ, Keus RB, Schornagel JH, Hilgers FJ. Quality of life assessment after supradose selective intra-arterial cisplatin concomitant radiation (RADPLAT) for inoperable stage IV head and neck squamous cell carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1185-90.](#)

468 - [Jabbari S](#)

Jabbari S, Kim HM, Feng M, Lin A, Tsien C, Elshaikh M, Terrell JE, Murdoch-Kinch C, Eisbruch A. Matched

case-control study of quality of life and xerostomia after intensified modulated radiotherapy or standard radiotherapy for head-and-neck cancer; initial report. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:725-31.](#)

469 - [Nguyen NP](#)

Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies. Quality of Life issues. [Cancer 2002;94:1131-41.](#)

470 - [Nguyen NP](#)

Nguyen NP, Frank C, Moltz CC et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:772-8.](#)

471 - [Logemann JA](#)

Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR et al. Site of disease and treatment protocol as correlates of swallowing function in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. [Head Neck 2006;28:64-73.](#)

472 - [Allal AS](#)

Allal AS, Dulguerov P, Bieri S, Lehmann W, Kurtz JM . Assessment of quality of life in patients treated with accelerated radiotherapy for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. [Head Neck 2000;22:288-93](#)

473 - [Allal AS](#)

Allal AS, Nicoucar K, Mach N, Dulguerov P. Quality of life in patients with oropharynx carcinomas: assessment after accelerated radiotherapy with or without chemotherapy versus radical surgery and postoperative radiotherapy. [Head Neck 2003;25:833-9.](#)

474 - [Fung K](#)

Fung K, Yoo J, Leeper HA, Bogue B, Hawkins S, Hammond JA, Glick JA, Venkatesan VM. Effects of head and neck radiation therapy on vocal function. [J Otolaryngol 2001;30:133-9.](#)

475 - [Fung K](#)

Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, Tsien C, Bradford CR, Chepeha DB, Hogikyan ND, Prince ME, Teknos TN. Voice and swallowing outcomes of an organ preservation trial in advanced laryngeal cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;63:1395-9.](#)

476 - [Finizia C](#)

Finizia C. Quality of life and voice in patients with laryngeal carcinoma: a posttreatment comparison of laryngectomy (salvage surgery) versus radiotherapy. [Laryngoscope 1998;108:1566-73.](#)

477 - [Wolf GT](#)

Wolf GT. Commentary: Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy versus concurrent chemotherapy and radiotherapy versus radiotherapy – Intergroup trial R91-11. [J Clin Oncol 2001;19 \(suppl\):28-31.](#)

478 - [Forastiere AA](#)

Forastiere AA. Larynxpreservation trials: a critical appraisal. [Sem Radiat Oncol 1998;8:254-61.](#)

479 - [McDonough EM](#)

McDonough EM, Varvares MA, Dunphy FR, Dunleavy T, Dunphy CH, Boyd JH. Changes in quality-of-life scores in a population of patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. [Head Neck 1996;18:487-93.](#)

480 - [Magne N](#)

Magne N, Marcy PY, Chamorey E et al. Concomitant twice-a-day radiotherapy and chemotherapy in unresectable head and neck cancer patients: a long-term quality of life analysis. [Head Neck 2001;23:678-82.](#)

481 - Pignon JP

Pignon JP, Bourhis J, Dommenege C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of chemotherapy on head and neck cancer. [Lancet 2000;355:949-55](#)

482 - Pignon JP

Pignon JP, Baujat B, Bourhis J. apport des méta-analyses sur données individuelles au traitement des cancers ORL. [Cancer Radiotherapie 2005;9:31-6.](#)

483 - Fu KK

Fu KK, Pajak RF, Marcial VA, Ortiz HG et al. Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: long-term follow-up results of RTOG 83-13. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:577-88.](#)

484 - Fu KK

Fu KK, Pajak TF, Trotti A et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: first report of RTOG 9003. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:7-16.](#)

485 - Fowler JF

Fowler JF, Harari PM. Confirmation of improved local-regional control with altered fractionation in head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:3-6.](#)

486 - Ang KK

Ang KK. Altered fractionation trials in head and neck cancer. [Sem Radiat Oncol 1998;8:230-6.](#)

487 - Guadagnolo BA

Guadagnolo BA, Haddad RI, Posner MR et al. Organ preservation and treatment toxicity with induction chemotherapy followed by radiation or chemoradiation for advanced laryngeal cancer. [Am J Clin Oncol 2005;28:371-8.](#)

488 - Sullivan CA

Sullivan CA, Jaklitsch MT, Haddad R, Goguen LA, Gagne A, Wirth LJ, Posner MR, Tishler RB, Norris CM. Endoscopic management of hypopharyngeal stenosis after organ sparing therapy for head and neck cancer. [Laryngoscope 2004;114:1924-31.](#)

489 - Samant S

Samant S, Kumar P, Wan J, Hancett C, Vieira F, Murry T, Wong FS, Robbins KT. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function. [Head Neck 1999;21:595-601.](#)

490 - Jensen AB

Jensen AB, Hansen O, Jorgensen K, Bastholt L. Influence of late side-effects upon daily life after radiotherapy for laryngeal and pharyngeal cancer. [Acta Oncol 1994;33:487-91.](#)

491 - Epstein JB

Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. [Head Neck 1999;21:1-11.](#)

492 - Bjordal K

Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner M et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire H&N35. [J Clin Oncol 1999;17:1008-19.](#)

493 - Terrell JE

Terrell JE, Nanvati KA, Esclamado RM et al. Head and neck cancer-specific quality of life. Instrument validation Arch Otolaryngol [Head Neck Surg 1997;123:1125-32.](#)

494 - Ringash J

Ringash J, Bezzak A. A structured review of quality of life instruments for head and neck cancer patients. [Head Neck 2001;23:201-13.](#)

495 - Hammerlid E

Hammerlid E, Mercke C, Sullivan M, Westin T. A prospective quality of life study of patients with laryngeal carcinoma by tumor stage and different radiation therapy schedules. [Laryngoscope 1998;108:747-59.](#)

496 - Graeff de A

Graeff de A, Leeuw de JRJ, Ros WJG et al. A prospective study on the quality of life of laryngeal cancer patients treated with radiotherapy. [Head Neck 1999;21:291-6.](#)

497 - Rademaker A

Rademaker A, Vonesh E, Logemann JS et al. Eating ability in head and neck cancer patients after treatment with chemoradiation: a 12-month follow-up study accounting for dropout. [Head Neck 2003;25:1034-41.](#)

498 - Vissink A

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med 2003;14:213-225.](#)

499 - Eisbruch A

Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:695-704.](#)

500 - Eisbruch A

Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:577-87.](#)

501 - Eisbruch A

Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, Marsch R, Pameijer FA, Balm AJ. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1425-39.](#)

502 - Moiseenko V

Moiseenko V, Battista J, Dijk van J. Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:983-93.](#)

503 - Zaider M

Zaider M, Amols HI. Practical considerations in using calculated healthy-tissue complication probabilities for treatment-plan optimization. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:439-47.](#)

504 - Hill RP

Hill RP, Rodemann HP, Hendry JH et al. Normal tissue radiobiology: from the laboratory to the clinic. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:353-65.](#)

505 - O Sullivan B

O'Sullivan B, Levin W. Late radiation-related fibrosis : pathogenesis, manifestation, and current management. [Sem Radiat Oncol 2003;13:274-89.](#)

506 - Rodemann Hp

Rodemann Hp, Bamberg M. Cellular basis of radiation-induced fibrosis. [Radiother Oncol 1995;35:83-90.](#)

507 - Hall EJ

Hall EJ. A radiation biologist looks to the future. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1-2.](#)

508 - Coleman CN

Coleman CN. Of what use is molecular biology to the practicing radiation oncologist? [Radiother Oncol 1998;46:117-25.](#)

509 - Ling CC

Ling CC, Kutcher GJ, Mohan R. Understanding radiation damage late effect normal tissues: learning to negotiate the dose-volume-complication terrain or waiting for the godot? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1357-60.](#)

510 - Anscher MS

Anscher MS, Chen L, Rabbani Z et al. Recent progress in defining mechanisms and potential targets for prevention of normal tissue injury after radiation therapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:255-9.](#)

511 - Herskind C

Herskind C, Bamberg M, Rodemann HP. The role of cytokines in the development of normal-tissue reactions after radiotherapy. [Strahlenther Onkol 1998;174 \(suppl\)12-15.](#)

512 - Rosenthal DI

Rosenthal DI, Blanco AI. Head and neck squamous cell carcinoma: optimizing the therapeutic index. [Expert Rev Anticancer Ther 2005;5:501-14.](#)

513 - Martin M

Martin M, Lefaix JL, Delanian S. TGF β -1 and radiation fibrosis: a master switch with specific therapeutic target? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;76:517-21](#)

514 - Nieder C

Nieder C, Zimmermann FB, Adam M, Molls M. The role of pentoxifylline as a modifier of radiation therapy. [Cancer Treat Rev 2005;31:448-55.](#)

515 - Ling CC

Ling CC, Humm J, Larson S et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:551-60.](#)

516 - Dische S

Dische S. The Uniform Reporting of Treatment-Related Morbidity. [Sem Radiat Oncol 1994;4:123-36.](#)

517 - Dische S

Dische S. Revealing morbidity. [Radiother Oncol 1999;53:173-5.](#)

518 - Dische S

Dische S, Warburton MF, Jones D, Lartigau E. The recording of morbidity related to radiotherapy. [Radiother Oncol 1989;16:103-8.](#)

519 - Pavy JJ

Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J et al. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1043-7.](#)

520 - LENT SOMA Tables

LENT SOMA Tables. [Radiother Oncol 1995;35:17-60.](#)

521 - Cox JD

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341-6.](#)

522 - Rubin P

Rubin P, Constine LS, Pajardo LF, Philips TL, Wasserman TH. RTOG late Effects Working Group. Overview. Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1041-2.](#)

523 - Rubin P

Rubin P, Constine LS, Pajardo LF, Philips TL, Wasserman TH. RTOG late Effects Working Group. Overview. Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. [Radiother Oncol 1995;35:9-10.](#)

524 - Trotti A

Trotti A, Byhardt R, Stetz J et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:13-47.](#)

525 - Basch

Basch. NCI CTC adapted into a Web-based patient reporting system. *JCO* 2005;23:15

526 - Trotti A

Trotti A. The evolution and application of toxicity criteria. [Sem Radiat Oncol 2002;12, suppl1:1-3.](#)

527 - Bentzen SM

Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS, Denham JW, Hauer-Jensen M, Marks LB, Williams J. Normal tissue effects: reporting and analysis. [Semin Radiat Oncol 2003;13:189-202.](#)

528 - Bentzen SM

Bentzen SM, Vaeth M, Pedersen DE, Overgaard J. Why actuarial estimates should be used in reporting late normal-tissue effects of cancer treatment. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:1531-4.](#)

529 - Peters LJ

Peters LJ, Withers HR, Brown BW. Complication issues in complication reporting. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1349-51.](#)

530 - Kaanders JHAM

Kaanders JHAM, Ang KK. Early reactions as dose-limiting factors in radiotherapy. [Semin Radiat Oncol 1994;4:55-67.](#)

531 - Kaanders JHAM

Kaanders JHAM, Kogel van der AJ, Ang KK. Altered fractionation: limited by mucosal reactions? [Radiother Oncol 1999;50:247-60.](#)

532 - Bonner JA

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Youssoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus

cetuximab for squamous cell carcinoma of head and neck. [N Engl J Med 2006;354:567-78.](#)

533 - [Poulsen MG](#)

Poulsen MG, Denham JW, Peters LJ, Lamb DS, Spry NA, Hindley A, Krawitz H, Hamilton C, Keller J, Tripcony L, Walker Q. A randomised trial of accelerated and conventional radiotherapy for stage III and IV squamous carcinoma of the head and neck: a Trans-Tasman Radiotherapy Group study. [Radiother Oncol 2001;60:113-22.](#)

534 - [Dische S](#)

Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. [Radiother Oncol 1997;44:123-36.](#)

535 - [Dische S](#)

Dische S, Saunders MI. The CHART regimen and morbidity. [Acta Oncol 1999;38:147-52.](#)

536 - [Browman GP](#)

Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. [Head Neck 2001;23:579-89.](#)

537 - [Zackrisson B](#)

Zackrisson B, Mercke C, Strander H, Wennerberg J, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in head and neck cancer. [Acta Oncol 2003;42:443-61.](#)

538 - [Chao KS](#)

Chao KS, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, Low DA. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity modulated or three dimensional radiation therapy: initial results. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:907-16.](#)

539 - [Allal AS](#)

Allal AS, Taussky D, Mach N, Becker M, Bieri S, Dulguerov P. Can concomitant-boost accelerated radiotherapy be adopted as routine treatment for head-and-neck cancers? A 10-year single institution experience. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1431-6.](#)

540 - [Bourhis J](#)

Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B et al. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. [Int j Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1105-8.](#)

541 - [Bourhis J](#)

Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer: a GORTEC trial. [J Clin Oncol 2006;24:2873-8.](#)

542 - [Jackson SM](#)

Jackson SM, Weir LM, Hay JH, Tsang VH, Durham JS. A randomized trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. [Radiother Oncol 1997;43:39-46.](#)

543 - [Maciejewski B](#)

Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B et al. Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. [Radiother Oncol 1996;40:137-45.](#)

544 - [Skladowski K](#)

Skladowski K, Maciejewski B, Goelen M, Pilecki B, Przeorek W, Tarnawski R. Randomized clinical trial on

7-days-continuous accelerated irradiation (CAIR) of head and neck cancer. Report on 3-year tumour control and normal tissue toxicity. [Radiother Oncol 2000;55:101-10.](#)

545 - [Delaney GP](#)

Delaney GP, Fisher RJ, Smee RI, Hook C, Barton MB. Split-course accelerated therapy in head and neck cancer: an analysis of toxicity. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:763-8.](#)

546 - [Horiot JC](#)

Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, Le Fur R, van den Weijngaert D, Bolla M, Bernier J, Lusinchi A, Stuschke M, Lopez-Torrecilla J, Begg AC, Pierart M, Collette L. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. [Radiother Oncol 1997;44:111-121.](#)

547 - [Trotti A](#)

Trotti A, Fu KK, Pajak TF, Jones CU, Spencer SA, Philips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. Long term outcomes of RTOG 90-03: a comparison of hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63 suppl:S70-71.

548 - [MacKenzie R](#)

MacKenzie R, Balogh J, Choo R, Franssen E. Accelerated radiotherapy with delayed concomitant boost in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:589-95.](#)

549 - [Staar S Rudat V](#)

Staar S Rudat V, Stuezer H et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy – results of a multicentric randomized German trial in advanced head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:1161-71.](#)

550 - [Forastiere AA](#)

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. [N Engl J Med 2003;27:349:2091-8.](#)

551 - [Leborgne F](#)

Leborgne F, Zubizarreta E, Fowler J, Ortega B, Mezzera J, Deus JL, Leborgne JH. Improved results with accelerated hyperfractionated radiotherapy of advanced head and neck cancer. [Int J Cancer 2000;90:80-91.](#)

552 - [Leborgne F](#)

Leborgne F, Leborgne JH, Fowler J, Zubizarette E, mezzera J. Accelerated hyperfractionated irradiation for advanced head and neck cancer: effect of shortening the median treatment duration by 13 days. [Head neck 2001;23:661-8.](#)

553 - [Amdur RJ](#)

Amdur RJ, Mendenhall WM, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. [Head Neck 2001;23:353-62.](#)

554 - [Mohan R](#)

Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ulrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:619-30.](#)

555 - [Butler EB](#)

Butler EB, The BS, Grant WH et al. Smart (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost:

a new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:21-32.](#)

556 - [Lauve A](#)

Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II clinical results. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:374-87.](#)

557 - [Eisbruch A](#)

Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, Teknos TN, Chepeha DB, Hogikyan ND, Terrell JE, Wolff GT. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:23-8.](#)

558 - [Ichimura K](#)

Ichimura K, Sugasawa M, Nibu K, Takasago E, Hasezawa K. The significance of arytenoid edema following radiotherapy of laryngeal carcinoma with respect to residual and recurrent tumour. [Auris Nasus Larynx 1997;24:391-7.](#)

559 - [Overgaard J](#)

Overgaard J. Five compared to six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: DAHNCA 6 & 7 randomised controlled trial. [Lancet 2003;363:933-40.](#)

560 - [Mendenhall WM](#)

Mendenhall WM. Mandibular osteoradionecrosis. [J Clin Oncol 2004;22:4867-8.](#)

561 - [Fitzgerald PJ](#)

Fitzgerald PJ, Koch RJ. Delayed radionecrosis of the larynx. [Am J Otolaryngol 1999;20:245-9.](#)

562 - [Keene M](#)

Keene M, Harwood AR, Bryce DP, Nostrand AW. Histopathological study of radionecrosis in laryngeal carcinoma. [Laryngoscope 1982;92:173-80.](#)

563 - [Budach V](#)

Budach V, Stutscke M, Budach W, Baumann M, Geismar D, Grabenbauer G, Lammert I, Jahnke K, Stueben G, Hermann T, Bamberg M, Wust P, Hinkelbein W, Wernecke KD. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent fluoruracil and mitomycin is more effective than dose-escalated hyperfractionated accelerated radiation therapy alone in locally advanced head and neck cancer: final results of the radiotherapy cooperative clinical trials group of the German Cancer Society 95-06 Prospective Randomized Trial. [J Clin Oncol 2005;23:1125-35.](#)

564 - [Narozny W](#)

Narozny W, Sicko Z, Kot J et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of complications of irradiation in head and neck area. [Undersea Hyperb Med 2005;32:103-10.](#)

565 - [Feldmeier JJ](#)

Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for severe laryngeal necrosis: a report of nine consecutive cases. [Undersea Hyperb Med 1993;20:329-35.](#)

566 - [Ferguson BJ](#)

Ferguson BJ, Hudson WR, Farmer JC jr. Hyperbaric oxygen therapy for laryngeal radionecrosis. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1987;96:1-6.](#)

567 - [Filintisis GA](#)

Filintisis GA, Moon RE, Kraft KL, Framer JC, Scher JC, Piantadosi CA. Laryngeal necrosis and hyperbaric oxygen therapy: a report of 18 cases and review of the literature. [Ann Otol Rhinol Laryngol](#)

[2000;109:554-62.](#)

568 - [London SD](#)

London SD, Park SS, Gamper FJ, Hoard MA. Hyperbaric oxygen for the management of radionecrosis of bone and cartilage. [Laryngoscope 1998;108:1291-6.](#)

569 - [Therasse P](#)

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. [J Natl Cancer Inst 2000 Feb 2;92\(3\):205-16.](#)

570 - [Wong LY](#)

Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen AP. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. [Head Neck 2003 Nov;25\(11\):953-9.](#)

571 - [Gilbert H](#)

Gilbert H, Kagan AR. Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx. [J Surg Oncol 1974;6\(5\):357-80.](#)

572 - [Goodwin W-JJ](#)

Goodwin W-JJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? [Laryngoscope 2000 Mar;110\(3 Pt 2 Suppl 93\):1-18.](#)

573 - [Davidson J](#)

Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J, Gullane P, Irish J, et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Apr;123\(4\):420-4.](#)

574 - [Jones AS](#)

Jones AS. The management of early hypopharyngeal cancer: primary radiotherapy and salvage surgery. [CLIN OTOLARYNGOL ALLIED SCI 1992 Dec;17\(6\):545-9.](#)

575 - [Hermans R](#)

Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma: can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone? [Radiology 2000 Mar;214\(3\):683-7.](#)

576 - [Blodgett TM](#)

Blodgett TM, Fukui MB, Snyderman CH, Branstetter BF, McCook BM, Townsend DW, et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 1. Physiologic, altered physiologic, and artifactual FDG uptake. [Radiographics 2005 Jul;25\(4\):897-912.](#)

577 - [De Boer JR](#)

De Boer JR, Pruijm J, Burlage F, Krikke A, Tiebosch AT, Albers FW, et al. Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet. [Head Neck 2003 Aug;25\(8\):634-44.](#)

578 - [Fukui MB](#)

Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW, et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. [Radiographics 2005 Jul;25\(4\):913-30.](#)

579 - [Gambhir SS](#)

Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. [J Nucl Med 2001 May;42\(5 Suppl\):1S-93S.](#)

580 - Greven KM

Greven KM, Williams DW, III, McGuirt WF, Sr., Harkness BA, D'Agostino RB, Jr., Keyes JW, Jr., et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. [Head Neck 2001 Nov;23\(11\):942-6.](#)

581 - Greven KM

Greven KM. Positron-emission tomography for head and neck cancer. [Semin Radiat Oncol 2004 Apr;14\(2\):121-9.](#)

582 - Menda Y

Menda Y, Graham MM. Update on 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging of squamous head and neck cancers. [Semin Nucl Med 2005 Oct;35\(4\):214-9.](#)

583 - Muyllé K

Muyllé K, Castaigne C, Flamen P. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomographic imaging: recent developments in head and neck cancer. [Curr Opin Oncol 2005 May;17\(3\):249-53.](#)

584 - Branstetter BF

Branstetter BF, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, et al. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? [Radiology 2005 May;235\(2\):580-6.](#)

585 - Kitagawa Y

Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N, et al. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and 67Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. [J Nucl Med 2003 Feb;44\(2\):198-206.](#)

586 - Lonneux M

Lonneux M, Lawson G, Ide C, Bausart R, Remacle M, Pauwels S. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose for suspected head and neck tumor recurrence in the symptomatic patient. [Laryngoscope 2000 Sep;110\(9\):1493-7.](#)

587 - Bree Rd

Bree Rd, Hoekstra OS, van der Putten L, et al. Recidief larynxcarcinoom na radiotherapie-PET-studie: RELAPS. Nederlands tijdschrift voor Oncologie 2005;2:117-119.

588 - Brouwer J

Brouwer J, Bodar EJ, de BR, Langendijk JA, Castelijns JA, Hoekstra OS, et al. Detecting recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: room for improvement. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2004 Sep;261\(8\):417-22.](#)

589 - Kitagawa Y

Kitagawa Y, Sano K, Nishizawa S, Nakamura M, Ogasawara T, Sadato N, et al. FDG-PET for prediction of tumour aggressiveness and response to intra-arterial chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003 Jan;30\(1\):63-71.](#)

590 - Mukherji SK

Mukherji SK, Schmalfuss IM, Castelijns J, Mancuso AA. Clinical applications of tumor volume measurements for predicting outcome in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. [AJNR Am J Neuroradiol 2004 Sep;25\(8\):1425-32.](#)

591 - Schwartz DL

Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, LeBlanc M, Eary J, et al. FDG-PET prediction of head

and neck squamous cell cancer outcomes. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Dec;130\(12\):1361-7.](#)

592 - [Van den Broek GB](#)

Van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA, Peter E, van den Brekel MW, Tan IB, et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. [Cancer 2004 Oct 15;101\(8\):1809-17.](#)

593 - [Farber LA](#)

Farber LA, Benard F, Machtay M, Smith RJ, Weber RS, Weinstein GS, et al. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. [Laryngoscope 1999 Jun;109\(6\):970-5.](#)

594 - [McCollum AD](#)

McCollum AD, Burrell SC, Haddad RI, Norris CM, Tishler RB, Case MA, et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose to predict pathologic response after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. [Head Neck 2004 Oct;26\(10\):890-6.](#)

595 - [Terhaard CH](#)

Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. [Head Neck 2001 Nov;23\(11\):933-41.](#)

596 - [Porceddu SV](#)

Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. [Head Neck 2005 Mar;27\(3\):175-81.](#)

597 - [Yao M](#)

Yao M, Smith RB, Graham MM, Hoffman HT, Tan H, Funk GF, et al. The role of FDG PET in management of neck metastasis from head-and-neck cancer after definitive radiation treatment. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Nov 15;63\(4\):991-9.](#)

598 - [Fukui MB](#)

Fukui MB, Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT imaging in recurrent head and neck cancer. [Semin Ultrasound CT MR 2003 Jun;24\(3\):157-63.](#)

599 - [Goerres GW](#)

Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004 Jan;130\(1\):105-9.](#)

600 - [Ryan WR](#)

Ryan WR, Fee WE, Jr., Le QT, Pinto HA. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. [Laryngoscope 2005 Apr;115\(4\):645-50.](#)

601 - [De Bree R](#)

De Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. [Laryngoscope 2000 Mar;110\(3 Pt 1\):397-401.](#)

602 - [Perlow A](#)

Perlow A, Bui C, Shreve P, Sundgren PC, Teknos TN, Mukherji SK. High incidence of chest malignancy detected by FDG PET in patients suspected of recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. [J Comput Assist Tomogr 2004 Sep;28\(5\):704-9.](#)

603 - Kasperts N

Kasperts N, Slotman B, Leemans CR, Langendijk JA. A review on re-irradiation for recurrent and second primary head and neck cancer. [Oral Oncol 2005 Mar;41\(3\):225-43.](#)

604 - Schaefer U

Schaefer U, Micke O, Schueller P, Willich N. Recurrent head and neck cancer: retreatment of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy-results of a prospective study.

[Radiology 2000 Aug;216\(2\):371-6.](#)

605 - Boysen M

Boysen M, Natvig K, Winther FO, Tausjo J. Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. [J Otolaryngol 1985 Aug;14\(4\):211-4.](#)

606 - Boysen M

Boysen M, Lovdal O, Tausjo J, Winther F. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. [Eur J Cancer 1992;28\(2-3\):426-30.](#)

607 - Cooney TR

Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Apr;125\(4\):379-82.](#)

608 - de Visscher AV

de Visscher AV, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity. Does it make sense? [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 Sep;120\(9\):934-9.](#)

609 - Grau JJ

Grau JJ, Cuchi A, Traserra J, Firvida JL, Arias C, Blanch JL, et al. Follow-up study in head and neck cancer: cure rate according to tumor location and stage. [Oncology 1997 Jan;54\(1\):38-42.](#)

610 - Snow GB

Snow GB. Follow-up in patients treated for head and neck cancer: how frequent, how thorough and for how long? [Eur J Cancer 1992;28\(2-3\):315-6.](#)

611 - Wolfensberger M

Wolfensberger M. [Consumption and value of regular after care by patients with squamous cell carcinomas of the larynx, mouth cavity and pharynx]. [HNO 1988 Jan;36\(1\):28-32.](#)

612 - Grande C

Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. [Radiother Oncol 1992 Sep;25\(1\):31-6.](#)

613 - Sinard RJ

Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000](#)

[May;126\(5\):652-7.](#)

614 - Tell R

Tell R, Sjodin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 Sep 1;39\(2\):303-8.](#)

615 - WHO

WHO. Cancer Pain Relief and Palliative Care. 1990. [Report No.: 804.](#)

616 - oyle D

oyle D, Hanks G, Cherny NI, Kalman K. Oxford textbook of palliative medicine. [3rd ed. 2003.](#)

617 - Willems-Bootsma S

Willems-Bootsma S, De Graef A. [Oncologieboek IKMN. Utrecht: IKMN; 2002.](#)

618 - Liverpool Head and Neck Oncology Group

A phase III randomised trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. [Br J Cancer 1990;61\(2\):311-5.](#)

619 - Amrein PC

Amrein PC, Fabian RL. Treatment of recurrent head and neck cancer with cisplatin and 5-fluorouracil vs. the same plus bleomycin and methotrexate. [Laryngoscope 1992 Aug;102\(8\):901-6.](#)

620 - Browman GP

Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: what we have learned from randomized trials. [Semin Oncol 1994 Jun;21\(3\):311-9.](#)

621 - Campbell JB

Campbell JB, Dorman EB, McCormick M, Miles J, Morton RP, Rugman F, et al. A randomized phase III trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate, and cisplatin + 5-fluoro-uracil in end-stage head and neck cancer. [Acta Otolaryngol 1987 May;103\(5-6\):519-28.](#)

622 - Constenla DO

Constenla DO, Hill ME, Al'Hern RP, Henk JM, Rhys-Evans P, Breach N, et al. Chemotherapy for symptom control in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. [Ann Oncol 1997 May;8\(5\):445-9.](#)

623 - DeConti RC

DeConti RC, Schoenfeld D. A randomized prospective comparison of intermittent methotrexate, methotrexate with leucovorin, and a methotrexate combination in head and neck cancer. [Cancer 1981 Sep 1;48\(5\):1061-72.](#)

624 - Drelichman A

Drelichman A, Cummings G, Al-Sarraf M. A randomized trial of the combination of cis-platinum, oncovin and bleomycin (COB) versus methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. [Cancer 1983 Aug 1;52\(3\):399-403.](#)

625 - Eisenberger M

Eisenberger M, Krasnow S, Ellenberg S, Silva H, Abrams J, Sinibaldi V, et al. A comparison of carboplatin plus methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent and metastatic head and neck cancer. [J Clin Oncol 1989 Sep;7\(9\):1341-5.](#)

626 - Forastiere AA

Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. [J Clin Oncol 1992 Aug;10\(8\):1245-51.](#)

627 - Grose WE

Grose WE, Lehane DE, Dixon DO, Fletcher WS, Stuckey WJ. Comparison of methotrexate and cisplatin for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region: a Southwest Oncology Group Study. [Cancer Treat Rep 1985 Jun;69\(6\):577-81.](#)

628 - Guaraldi M

Guaraldi M, Martoni A, Tononi A, Occhiuzzi L, Caliceti U, Dall'Olio D, et al. 5-fluorouracil + folinic acid with cisplatin and bleomycin in the treatment of advanced head and neck squamous cell carcinoma. [Ann Oncol 1991 May;2\(5\):379-81.](#)

629 - Hong WK

Hong WK, Schaefer S, Issell B, Cummings C, Luedke D, Bromer R, et al. A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. [Cancer 1983 Jul 15;52\(2\):206-10.](#)

630 - Jacobs C

Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. [J Clin Oncol 1992 Feb;10\(2\):257-63.](#)

631 - Kish JA

Kish JA, Ensley JF, Jacobs J, Weaver A, Cummings G, Al-Sarraf M. A randomized trial of cisplatin (CACP) + 5-fluorouracil (5-FU) infusion and CACP + 5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. [Cancer 1985 Dec 15;56\(12\):2740-4.](#)

632 - Morton RP

Morton RP, Stell PM. Cytotoxic chemotherapy for patients with terminal squamous carcinoma--does it influence survival? [Clin Otolaryngol Allied Sci 1984 Jun;9\(3\):175-80.](#)

633 - Paredes J

Paredes J, Hong WK, Felder TB, Dimery IW, Choksi AJ, Newman RA, et al. Prospective randomized trial of high-dose cisplatin and fluorouracil infusion with or without sodium diethyldithiocarbamate in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. [J Clin Oncol 1988 Jun;6\(6\):955-62.](#)

634 - Pivot X

Pivot X, Niyikiza C, Poissonnet G, Dassonville O, Bensadoun RJ, Guardiola E, et al. Clinical prognostic factors for patients with recurrent head and neck cancer: implications for randomized trials. [Oncology 2001;61\(3\):197-204.](#)

635 - Vogl SE

Vogl SE, Schoenfeld DA, Kaplan BH, Lerner HJ, Engstrom PF, Horton J. A randomized prospective comparison of methotrexate with a combination of methotrexate, bleomycin, and cisplatin in head and neck cancer. [Cancer 1985 Aug 1;56\(3\):432-42.](#)

636 - Williams SD

Williams SD, Velez-Garcia E, Essessee I, Ratkin G, Birch R, Einhorn LH. Chemotherapy for head and neck cancer. Comparison of cisplatin + vinblastine + bleomycin versus methotrexate. [Cancer 1986 Jan 1;57\(1\):18-23.](#)

637 - Gibson MK

Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the [Eastern Cooperative Oncology Group](#)

638 - Clavel M

Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, Cappelaere P, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. [Ann Oncol 1994 Jul;5\(6\):521-6.](#)

639 - [Forastiere AA](#)

Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, Murphy BA, Vlock DR, DeConti RC, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. [J Clin Oncol 2001 Feb 15;19\(4\):1088-95.](#)

640 - [Schornagel JH](#)

Schornagel JH, Verweij J, de Mulder PH, Cognetti F, Vermorken JB, Cappelaere P, et al. Randomized phase III trial of edatrexate versus methotrexate in patients with metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Cooperative Group study. [J Clin Oncol 1995 Jul;13\(7\):1649-55.](#)

641 - [Schrijvers D](#)

Schrijvers D, Johnson J, Jiminez U, Gore M, Kosmidis P, Szpirglas H, et al. Phase III trial of modulation of cisplatin/fluorouracil chemotherapy by interferon alfa-2b in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Head and Neck Interferon Cooperative Study Group. [J Clin Oncol 1998 Mar;16\(3\):1054-9.](#)

642 - [Hodson DI](#)

Hodson DI, Bruera E, Eapen L, Groome P, Keane T, Larsson S, et al. The role of palliative radiotherapy in advanced head and neck cancer. [Can J Oncol 1996 Feb;6 Suppl 1:54-60.](#)

643 - [Paris KJ](#)

Paris KJ, Spanos WJ, Jr., Lindberg RD, Jose B, Albrink F. Phase I-II study of multiple daily fractions for palliation of advanced head and neck malignancies. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993 Mar 15;25\(4\):657-60.](#)

644 - [Corry J](#)

Corry J, Peters LJ, Costa ID, Milner AD, Fawns H, Rischin D, et al. The 'QUAD SHOT'--a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. [Radiother Oncol 2005 Nov;77\(2\):137-42.](#)

645 - [Erkal HS](#)

Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP. Squamous cell carcinomas metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck mucosal site treated with radiation therapy with palliative intent. [Radiother Oncol 2001 Jun;59\(3\):319-21.](#)

646 - [Minatel E](#)

Minatel E, Gigante M, Franchin G, Gobitti C, Mascarin M, Bujor L, et al. Combined radiotherapy and bleomycin in patients with inoperable head and neck cancer with unfavourable prognostic factors and severe symptoms. [Oral Oncol 1998 Mar;34\(2\):119-22.](#)

647 - [Mohanti BK](#)

Mohanti BK, Umapathy H, Bahadur S, Thakar A, Pathy S. Short course palliative radiotherapy of 20 Gy in 5 fractions for advanced and incurable head and neck cancer: AIIMS study. [Radiother Oncol 2004 Jun;71\(3\):275-80.](#)

648 - [Van der Linden YM](#)

Van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, Martijn H, van Houwelingen H, Marijnen CA, et al. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment 2. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Jun 1;59\(2\):528-37.](#)

649 - [Steenland E](#)

Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study 1. [Radiother Oncol 1999 Aug;52\(2\):101-9.](#)

650 - [Slotman BJ](#)

Slotman BJ, van der WG, Kregar S, Langesdijk HA, Willems DL. Patients' appreciation of single fraction radiotherapy for painful bone metastases 8. [Palliat Med 2004 Jan;18\(1\):72-3.](#)

651 - [Nielsen OS](#)

Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. [Radiother Oncol 1998 Jun;47\(3\):233-40.](#)

652 - [Koswig S](#)

Koswig S, Budach V. [Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study] 7. [Strahlenther Onkol 1999 Oct;175\(10\):500-8.](#)

653 - [Hoegler D](#)

Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer 2. [Curr Probl Cancer 1997 May;21\(3\):129-83.](#)

654 - [Laccourreye O](#)

Laccourreye O, Lawson G, Muscatello L, Biacabe B, Laccourreye L, Brasnu D. Carbon dioxide laser debulking for obstructing endolaryngeal carcinoma: a 10-year experience. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1999 May;108\(5\):490-4.](#)

655 - [Lim RY](#)

Lim RY. Laser tumor debulking. [W V Med J 1989 Dec;85\(12\):530-2.](#)

656 - [Hiraga K](#)

Hiraga K, Mizuguchi T, Takeda F. The incidence of cancer pain and improvement of pain management in Japan. [Postgrad Med J 1991;67 Suppl 2:S14-S25.](#)

657 - [Ventafridda V](#)

Ventafridda V, Ripamonti C, De CF, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. [J Palliat Care 1990;6\(3\):7-11.](#)

658 - [Zech DF](#)

Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. [Pain 1995 Oct;63\(1\):65-76.](#)

659 - [Grond S](#)

Grond S, Radbruch L, Meuser T, Loick G, Sabatowski R, Lehmann KA. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. [J Pain Symptom Manage 1999 Sep;18\(3\):174-9.](#)

660 - [Wilder-Smith CH](#)

Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. [Ann Oncol 1994 Feb;5\(2\):141-6.](#)

661 - [Ahmedzai S](#)

Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. [J Pain Symptom Manage 1997 May;13\(5\):254-61.](#)

662 - [Thompson AR](#)

Thompson AR. Opioids and their proper use as analgesics in the management of head and neck cancer patients. [Am J Otolaryngol 2000 Jul;21\(4\):244-54.](#)

663 - Vecht CJ

Vecht CJ, Hoff AM, Kansen PJ, de Boer MF, Bosch DA. Types and causes of pain in cancer of the head and neck. [Cancer 1992 Jul 1;70\(1\):178-84.](#)

664 - de Wit R

de Wit R, van Dam F, Loonstra S, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K, et al. Improving the quality of pain treatment by a tailored pain education programme for cancer patients in chronic pain. [Eur J Pain 2001;5\(3\):241-56.](#)

665 - Eisbruch A

Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2002;53:23-8.](#)

666 - Eisbruch A

Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, Vineberg K, Damen E, Van As CJ, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Dec 1;60\(5\):1425-39.](#)

667 - Chen AY

Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, Leyk S, Lewin J, et al. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001 Jul;127\(7\):870-6.](#)

668 - Gillespie MB

Gillespie MB, Brodsky MB, Day TA, Lee FS, Martin-Harris B. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment. [Laryngoscope 2004 Aug;114\(8\):1362-7.](#)

669 - Kotz T

Kotz T, Abraham S, Beitler JJ, Wadler S, Smith RV. Pharyngeal transport dysfunction consequent to an organ-sparing protocol. [1999;125:410-3.](#)

670 - Logemann JA

Logemann JA, Smith CH, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Colangelo LA, et al. Effects of xerostomia on perception and performance of swallow function. [Head Neck 2001 Apr;23\(4\):317-21.](#)

671 - Logemann JA

Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Mittal B, Gaziano J, et al. Xerostomia: 12-month changes in saliva production and its relationship to perception and performance of swallow function, oral intake, and diet after chemoradiation. [Head Neck 2003 Jun;25\(6\):432-7.](#)

672 - Pauloski BR

Pauloski BR, Logemann JA. Impact of tongue base and posterior pharyngeal wall biomechanics on pharyngeal clearance in irradiated postsurgical oral and oropharyngeal cancer patients. [Head Neck 2000 Mar;22\(2\):120-31.](#)

673 - Pauloski BR

Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Stein D, Beery Q, Newman L, et al. Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. [Head Neck 2000 Aug;22\(5\):474-82.](#)

674 - Pauloski BR

Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Lazarus CL, Newman L, Hamner A, et al. Swallow function and perception of dysphagia in patients with head and neck cancer. [Head Neck 2002 Jun;24\(6\):555-65.](#)

675 - Stenson KM

Stenson KM, MacCracken E, List M, Haraf DJ, Brockstein B, Weichselbaum R, et al. Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Mar;126\(3\):371-7.](#)

676 - Carrara-de AE

Carrara-de AE, Feher O, Barros AP, Nishimoto IN, Kowalski LP. Voice and swallowing in patients enrolled in a larynx preservation trial. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003 Jul;129\(7\):733-8.](#)

677 - Fung K

Fung K, Yoo J, Leeper HA, Bogue B, Hawkins S, Hammond JA, et al. Effects of head and neck radiation therapy on vocal function. [J Otolaryngol 2001 Jun;30\(3\):133-9.](#)

678 - Stoicheff ML

Stoicheff ML. Voice following radiotherapy. [Laryngoscope 1975 Apr;85\(4\):608-18.](#)

679 - Marmuse JP

Marmuse JP, Guedon C, Koka VN. Gastric tube transposition for cancer of the hypopharynx and cervical oesophagus. [J Laryngol Otol 1994 Jan;108\(1\):33-7.](#)

680 - Moerman M

Moerman M, Fahimi H, Ceelen W, Pattyn P, Vermeersch H. Functional outcome following colon interposition in total pharyngoesophagectomy with or without laryngectomy. [Dysphagia 2003;18\(2\):78-84.](#)

681 - Walther EK

Walther EK, Rodel R, Deroover M. [Rehabilitation of deglutition in patients with pharyngeal carcinoma]. [Laryngorhinootologie 1990 Jul;69\(7\):360-8.](#)

682 - Mc Horney CA

Mc Horney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, Bricker DE. The SWAL_QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. [Dysphagia 2002 Spring; 17\(2\):97-114](#)

683 - Zotti P

Zotti P, Lugli D, Vaccher E, Vidotto G, Franchin G, Barzan L. The EORTC quality of life questionnaire Head and Neck 35 in Italian laryngectomized patients. [Quality of life Research 2000;9\(10\):1147-53](#)

684 - Smith RV

Smith RV, Kotz T, Beitler JJ, Wadler S. Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea: initial results. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Mar;126\(3\):384-9.](#)

685 - Logemann JA

Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Colangelo LA. Super-supraglottic swallow in irradiated head and neck cancer patients. [Head & Neck 1997;19:535-40.](#)

686 - Lazarus C

Lazarus C, Logemann JA, Song CW, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Effects of voluntary maneuvers on tongue base function for swallowing. [Folia Phoniatr Logop 2002 Jul;54\(4\):171-6.](#)

687 - Veis S

Veis S, Logemann JA, Colangelo L. Effects of three techniques on maximum posterior movement of the tongue base. [Dysphagia 2000;15\(3\):142-5.](#)

688 - Shaker R

Shaker R, Easterling C, Kern M, Nitschke T, Massey B, Daniels S, et al. Rehabilitation of swallowing by exercise in tube-fed patients with pharyngeal dysphagia secondary to abnormal UES opening. [Gastroenterology 2002 May;122\(5\):1314-21.](#)

689 - Dejonckere PH

Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatics of the European Laryngological Society (ELS). [Eur Arch Otorhinolaryngol 2001 Feb;258\(2\):77-82.](#)

690 - Verdonck-de Leeuw IM

Verdonck-de Leeuw IM, Hilgers FJ, Keus RB, Koopmans-van Beinum FJ, Greven AJ, de Jong JM, Vreeburg G, Bartelink H. Multidimensional assessment of voice characteristics after radiotherapy for early glottic cancer. [Laryngoscope 1999 feb; 109 \(2 pt 1\) 241-8](#)

691 - Roh JL

Roh JL, Kim AY, Cho MJ. Xerostomia following radiotherapy of the head and neck affects vocal function. *J Clin Oncol* 2005 May 1;23(13):3016-23.

692 - Van Gogh CD

Van Gogh CD, Verdonck-de Leeuw IM, Boon-Kamma BA, Rinkel RN, de Bruin DM, Langendijk JA, Mahieu HF. Efficacy of voice therapy in patients after treatment of early glottic carcinoma. [Cancer 2006 jan 1; 106\(1\): 95-105.](#)

693 - Bernal-Sprekelsen M

Bernal-Sprekelsen M, Vilaseca-Gonzalez I, Blanch-Alejandro JL. Predictive values for aspiration after endoscopic laser resections of malignant tumors of the hypopharynx and larynx. [Head Neck 2004 Feb;26\(2\):103-10.](#)

694 - Oursin C

Oursin C, Trabucco P, Bongartz G, Steinbrich W. Pathologische Schluckmuster nach Tumorchirurgie in Oro- und Hypopharynx. Analyse mittels differenzierter Schluckpassage. [Pathologic swallowing pattern after tumor surgery of oro- and hypopharynx. Analysis with differentiated deglutition imaging]. [Radiologe 1998 Feb;38\(2\):117-21.](#)

695 - Benazzo M

Benazzo M, Occhini A, Rossi V, Aresi G, Alessiani M. Jejunum free flap in hypopharynx reconstruction: case series. [BMC Cancer 2002 May 10;2:13.](#)

696 - Okamura H

Okamura H, Inaki S, Mori T. Swallowing function following hypopharyngeal reconstruction with the pectoralis major musculocutaneous flap. [Auris Nasus Larynx 1991;18\(4\):383-9.](#)

697 - Ahmad I

Ahmad I, Kumar BN, Radford K, O'Connell J, Batch AJ. Surgical voice restoration following ablative surgery for laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. [J Laryngol Otol 2000 Jul;114\(7\):522-5.](#)

698 - Haughey BH

Haughey BH, Fredrickson JM, Sessions DG, Fuller D. Vibratory segment function after free flap reconstruction of the pharyngoesophagus. [Laryngoscope 1995 May;105\(5 Pt 1\):487-90.](#)

699 - Panarese A

Panarese A, Clarke RW, Young P, Jackson SR, McCormick MS, Jones AS. Vocal rehabilitation after

pharyngo-laryngectomy--the Provox valve. [CLIN OTOLARYNGOL ALLIED SCI 1994 Oct;19\(5\):427-9.](#)

700 - [Colangelo LA](#)

Colangelo LA, Logemann JA, Pauloski BR, Pelzer JR, Rademaker AW. T stage and functional outcome in oral and oropharyngeal cancer patients. [Head Neck 1996 May;18\(3\):259-68.](#)

701 - [DeSanto LW](#)

DeSanto LW, Olsen KD, Perry WC. Quality of life after surgical treatment of cancer of the larynx. [Ann.Otol.Rhinol.Laryngol. 1995;104:763-769.](#)

702 - [Gamba A](#)

Gamba A, Romano M, Grosso IM, Tamburini M, Cantu G, Molinari R, et al. Psychosocial adjustment of patients surgically treated for head and neck cancer. [Head Neck 1992 May;14\(3\):218-23.](#)

703 - [Rogers SN](#)

Rogers SN, Humphris G, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. The impact of surgery for oral cancer on quality of life as measured by the Medical Outcomes Short Form 36. [Oral Oncol 1998 May;34\(3\):171-9.](#)

704 - [Jones E](#)

Jones E, Lund VJ, Howard DJ, Greenberg MP, McCarthy M. Quality of life of patients treated surgically for head and neck cancer. [J Laryngol Otol 1992 Mar;106\(3\):238-42.](#)

705 - [de Boer MF](#)

de Boer MF, McCormick LK, Pruyn JF, Ryckman RM, van den Borne BW. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Mar;120\(3\):427-36.](#)

706 - [McDonough EM](#)

McDonough EM, Boyd JH, Varvares MA, Maves MD. Relationship between psychological status and compliance in a sample of patients treated for cancer of the head and neck. [Head Neck 1996 May;18\(3\):269-76.](#)

707 - [Westin T](#)

Westin T, Jansson A, Zenckert C, Hallstrom T, Edstrom S. Mental depression is associated with malnutrition in patients with head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1988 Dec;114\(12\):1449-53.](#)

708 - [Henderson JM](#)

Henderson JM, Ord RA. Suicide in head and neck cancer patients. [J Oral Maxillofac Surg 1997 Nov;55\(11\):1217-21.](#)

709 - [Chaturvedi SK](#)

Chaturvedi SK, Shenoy A, Prasad KM, Senthilnathan SM, Premlatha BS. Concerns, coping and quality of life in head and neck cancer patients. [Support Care Cancer 1996 May;4\(3\):186-90.](#)

710 - [de Leeuw JRJ](#)

de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros W, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depression 6 months to 3 years after treatment of head and neck cancer. [Head Neck 2001; 23.](#)

711 - [Rogers SN](#)

Rogers SN, Fischer Woolgar JA. A review of quality of life assessment in oral cancer. [Int.J.Oral.Maxillofac.Surg. 1999; 28: 99-117.](#)

712 - de Boer MF

de Boer MF, Pruyn JF, van den BB, Knegt PP, Ryckman RM, Verwoerd CD. Rehabilitation outcomes of long-term survivors treated for head and neck cancer. [Head Neck 1995 Nov;17\(6\):503-15.](#)

713 - de Leeuw JRJ

de Leeuw JRJ, de Graeff A, Ros W, Blijham GH, Hordijk GJ, Winnubst JA. Prediction of depressive symptomatology after treatment of head and neck cancer: The influence of pr-treatment physical and depressive symptoms, coping and social support. [Head Neck 2000; 22:799-807.](#)

714 - Bjordal K

Bjordal K, Kaasa S. Psychological distress in head and neck cancer patients 7-11 years after curative treatment. [Br J Cancer 1995 Mar;71\(3\):592-7.](#)

715 - D'Antonio LL

D'Antonio LL, Long SA, Zimmerman GJ, Peterman AH, Petti GH, Chonkich GD. Relationship between quality of life and depression in patients with head and neck cancer. [Laryngoscope 1998 Jun;108\(6\):806-11.](#)

716 - Zabora J

Zabora J, Brintzenhofe K, Curbow B, Piantadosi S, Hooker C. A new screening instrument for the use with cancer patients. [Psychosom 2001; 42:241-6.](#)

717 - Langius A

Langius A, Bjorvell H, Lind MG. Functional status and coping in patients with oral and pharyngeal cancer before and after surgery. [Head Neck 1994;16:559-68.](#)

718 - Chawla S

Chawla S, Mohanti BK, Rakshak M, Saxena S, Rath GK, Bahadur S. Temporal assessment of quality of life of head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy. [Qual Life Res 1999;8\(1-2\):73-8.](#)

719 - Toth-van den Berg R

Toth-van den Berg R. De kankerpatient. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2001.

720 - Young PE

Young PE, Beasley NJ, Houghton DJ, Husband DJ, Currie M, Chislett B, et al. A new short practical quality of life questionnaire for use in head and neck oncology outpatient clinics. [Clin Otolaryngol 1998 Dec;23\(6\):528-32.](#)

721 - IKN

Integraal Kankercentrum Noord Nederland. Ref. Type : Report

722 - Sprangers MAG

Sprangers MAG, Smets EMA, Stiegelis H. Gevolgen van de ziekte. In: de Haes JCJM, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, van de Wiel HBM, editors. Psychologische patiëntenzorg in de oncologie: Handboek voor de professional. Assen: van Gorcum; 2001. p. 34-46.

723 - Van de Wiel HBM

Van de Wiel HBM, Kooij A, Garssen B, Gualtherie van Weezel LM. Verwerken, is erbij helpen? In: de Haes JCJ M, Gualtherie van Weezel LM, Sanderman R, van de Wiel HBM, editors. Psychologische patiëntenzorg in de oncologie. Handboek voor professional. Assen: van Gorcum, 2001:92-102

724 - Hammerlid E

Hammerlid E, Persson LO, Sullivan M, Westin T. Quality-of-life effects of psychosocial intervention in patients with head and neck cancer. [Otolaryngol Head Neck Surg 1999 Apr;120\(4\):507-16.](#)

725 - van den Borne HW

van den Borne HW, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kankerpatiënten. Assen: van Gorkum, 1985; proefschrift

726 - Knippen

Knippen, M.A. (1993. Fatigue. McFarland, G.K., E.A. McFarlane. Nursing Diagnosis & Intervention. Planning for Patient Care. St. Louis: Mosby).

727 - sper DH

sper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. Nutr Clin Pract 2005 Aug;20(4):369-76.

728 - Faithfull S

Faithfull S, Fatigue in patients receiving radiotherapy. [Prof Nurse 1998 april, 13\(7\):459-61.](#)

729 - Veenstra Y

Veenstra Y, Herstel en Balans, gezondheidsbevordering en revalidatie voor kankerpatiënten. Effect evaluatie. Uitgave van Integraal Kankercentrum Limburg, 2000).

730 - Bottomley A

Bottomley A, Jones L. Social support and the cancer patient - a need for clarity. [European Journal of Cancer Care \(EUR J CANCER CARE\) 1997 Mar ; 6 \(1\): 72 7 \(74 ref \) 1997:6\(1\):72.](#)

731 - Baker CA

Baker CA. Factors associated with rehabilitation in head and neck cancer. [Cancer Nurs 1992 Dec:15\(6\):395-400.](#)

732 - Feber T

Feber T. Head and neck oncology nursing, 2000. Whurr Publishers Ltd.

733 - Sharma KS

Sharma KS, Schuller ES, Baker SR. Malignant neoplasms of the oral cavity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, editors. Otolaryngology head and neck surgery. St. Louis: Mosby; 1998. p. 1419-62.

734 - Andre K

Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. [Eur J Cancer B Oral Oncol 1995 Sep;31B\(5\):301-9.](#)

735 - Ostroff JS

Ostroff JS, Jacobsen PB, Moadel AB, Spiro RH, Shah JP, Strong EW, et al. Prevalence and predictors of continued tobacco use after treatment of patients with head and neck cancer. [Cancer 1995 Jan 15;75\(2\):569-76.](#)

736 - Jaber MA

Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia--the role of smoking and alcohol. [Oral Oncol 1999 Mar;35\(2\):151-6.](#)

737 - Gritz ER

Gritz ER, Schacherer C, Koehly L, Nielsen IR, Abemayor E. Smoking withdrawal and relapse in head and neck cancer patients. [Head Neck 1999 Aug;21\(5\):420-7.](#)

738 - Vander Ark W

Vander Ark W, DiNardo LJ, Oliver DS. Factors affecting smoking cessation in patients with head and neck cancer. [Laryngoscope 1997 Jul;107\(7\):888-92.](#)

739 - Campbell BH

Campbell BH, Marbella A, Layde PM. Quality of life and recurrence concern in survivors of head and neck cancer. [Laryngoscope 2000 Jun;110\(6\):895-906.](#)

740 - Browman GP

Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. [N Engl J Med 1993 Jan 21;328\(3\):159-63.](#)

741 - Chan Y

Chan Y, Irish JC, Wood SJ, Sommer DD, Brown DH, Gullane PJ, et al. Smoking cessation in patients diagnosed with head and neck cancer. [J Otolaryngol 2004 Apr;33\(2\):75-81.](#)

742 - Dikshit RP

Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, et al. Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. [Cancer 2005 Jun 1;103\(11\):2326-33.](#)

743 - Brown H

Brown H, Burns S, Kaiser CW. The spinal accessory nerve plexus, the trapezius muscle, and shoulder stabilization after radical neck cancer surgery. [Ann Surg 1988 Nov;208\(5\):654-61.](#)

744 - Cheng PT

Cheng PT, Hao SP, Lin YH, Yeh AR. Objective comparison of shoulder dysfunction after three neck dissection techniques. [Ann Otol Rhinol Laryngol 2000 Aug;109\(8 Pt 1\):761-6.](#)

745 - Dijkstra PU

Dijkstra PU, van Wilgen PC, Buijs RP, Brendeke W, de Goede CJ, Kerst A, et al. Incidence of shoulder pain after neck dissection: a clinical explorative study for risk factors. [Head Neck 2001 Nov;23\(11\):947-53.](#)

746 - Erisen L

Erisen L, Basel B, Irdesel J, Zarifoglu M, Coskun H, Basut O, et al. Shoulder function after accessory nerve-sparing neck dissections. [Head Neck 2004 Nov;26\(11\):967-71.](#)

747 - Hillel AD

Hillel AD, Kroll H, Dorman J, Medieros J. Radical neck dissection: a subjective and objective evaluation of postoperative disability. [J Otolaryngol 1989 Feb;18\(1\):53-61.](#)

748 - Krause HR

Krause HR. Shoulder-arm-syndrome after radical neck dissection: its relation with the innervation of the trapezius muscle. [Int J Oral Maxillofac Surg 1992 Oct;21\(5\):276-9.](#)

749 - Pinsolle V

Pinsolle V, Michelet V, Majoufre C, Caix P, Siberchicot F, Pinsolle J. [Spinal accessory nerve and lymphatic neck dissection] Branche externe du nerf spinal et évidements ganglionnaires cervicaux. [Rev Stomatol Chir Maxillofac 1997 Sep;98\(3\):138-42.](#)

750 - Shone GR

Shone GR, Yardley MP. An audit into the incidence of handicap after unilateral radical neck dissection [see comments]. [J Laryngol Otol 1991 Sep;105\(9\):760-2.](#)

751 - Chaplin JM

Chaplin JM, Morton RP. A prospective, longitudinal study of pain in head and neck cancer patients. [Head Neck 1999 Sep;21\(6\):531-7.](#)

752 - Chepeha DB

Chepeha DB, Taylor RJ, Chepeha JC, Teknos TN, Bradford CR, Sharma PK, et al. Functional assessment using Constant's Shoulder Scale after modified radical and selective neck dissection. [Head Neck 2002 May;24\(5\):432-6.](#)

753 - van Wilgen CP

van Wilgen CP, Dijkstra PU, Van Der Laan BF, Plukker JT, Roodenburg JL. Shoulder complaints after neck dissection; is the spinal accessory nerve involved? [Br J Oral Maxillofac Surg 2003 Feb;41\(1\):7-11.](#)

754 - van Wilgen CP

van Wilgen CP, Dijkstra PU, Nauta JM, Vermey A, Roodenburg JL. Shoulder pain and disability in daily life, following supraomohyoid neck dissection: a pilot study. [J Craniomaxillofac Surg 2003 Jun;31\(3\):183-6.](#)

755 - van Wilgen CP

van Wilgen CP, Dijkstra PU, Van Der Laan BF, Plukker JT, Roodenburg JL. Shoulder and neck morbidity in quality of life after surgery for head and neck cancer. [Head Neck 2004 Oct;26\(10\):839-44.](#)

756 - van Wilgen CP

van Wilgen CP, Dijkstra PU, Van Der Laan BF, Plukker JT, Roodenburg JL. Shoulder complaints after nerve sparing neck dissections. [Int J Oral Maxillofac Surg 2004 Apr;33\(3\):253-7.](#)

757 - Sist T

Sist T, Miner M, Lema M. Characteristics of postradical neck pain syndrome: a report of 25 cases. [J Pain Symptom Manage 1999 Aug;18\(2\):95-102.](#)

758 - Terrell JE

Terrell JE, Welsh DE, Bradford CR, Chepeha DB, Esclamado RM, Hogikyan ND, et al. Pain, quality of life, and spinal accessory nerve status after neck dissection. [Laryngoscope 2000 Apr;110\(4\):620-6.](#)

759 - Vecht CJ

Vecht CJ, Hoff AM, Kansen PJ, de Boer MF, Bosch DA. Types and causes of pain in cancer of the head and neck. [Cancer 1992 Jul 1;70\(1\):178-84.](#)

760 - Fialka V

Fialka V, Vinzenz K. Investigations into shoulder function after radical neck dissection. [J Craniomaxillofac Surg 1988 Apr;16\(3\):143-7.](#)

761 - Gluckman JL

Gluckman JL, Myer CM, Aseff JN, Donegan JO. Rehabilitation following radical neck dissection. [Laryngoscope 1983 Aug;93\(8\):1083-5.](#)

762 - Herring D

Herring D, King AI, Connelly M. New rehabilitation concepts in management of radical neck dissection syndrome. A clinical report. [Phys Ther 1987 Jul;67\(7\):1095-9.](#)

763 - Johnson EW

Johnson EW, Aseff JN, Saunders W. Physical treatment of pain and weakness following radical neck dissection. [Ohio State Med J 1978 Nov;74\(11\):711-4.](#)

764 - Salerno G

Salerno G, Cavaliere M, Foglia A, Pellicoro DP, Mottola G, Nardone M, et al. The 11th nerve syndrome in functional neck dissection. [Laryngoscope 2002 Jul;112\(7 Pt 1\):1299-307.](#)

765 - Saunders WH

Saunders WH, Johnson EW. Rehabilitation of the shoulder after radical neck dissection. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1975 Nov;84\(6\):812-6.](#)

766 - Seifert E

Seifert E, Ewert S, Werle J. Bewegungs- und Sporttherapie für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. [Exercise and sports therapy for patients with head and neck tumors]. [Rehabilitation \(Stuttg\) 1992 Feb;31\(1\):33-7.](#)

767 - Trautmann M

Trautmann M. Krankengymnastische Behandlung nach Neck dissection. [Exercise therapy treatment following neck dissection]. [Dtsch Krankenpflegez 1990 Jul;43\(7\):506-9.](#)

768 - Radtke J

Radtke J, Zahn W, Kutta W, Smejtala K. Morphologische und funktionelle Veränderungen des Schultergürtels nach Neck dissection. [Morphologic and functional changes in the shoulder girdle after neck dissection]. [Fortschr Kiefer Gesichtschir 1992;37118-20:-20.](#)

769 - Zilkens J

Zilkens J, Sesterhenn K, Stachow A, Tombers M. Krankengymnastische Therapie der Schultersteife bei Lähmungsschulter. Z Krankengymnastik 1976;28:416-8.

770 - McNeely ML

McNeely ML, Parliament M, Courneya KS, Seikaly H, Jha N, Scrimger R, et al. A pilot study of a randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance exercise training on shoulder dysfunction caused by spinal accessory neurapraxia/neurectomy in head and neck cancer survivors. [Head Neck 2004 Jun;26\(6\):518-30.](#)

771 - Baker DG

Baker DG. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic X-irradiation. A review. [Arch Otolaryngol 1982 Jan;108\(1\):21-4.](#)

772 - Berger AM

Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2714-25.

773 - Vissink A

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med 2003;14\(3\):199-212.](#)

774 - Miralbell R

Miralbell R, Allal AS, Mermillod B, Pastoors B. The influence of field size and other radiotherapy parameters on acute toxicity in pharyngolaryngeal cancers. [Strahlenther Onkol 1999 Feb;175\(2\):74-7.](#)

775 - Anonymous

Anonymous. Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention, and treatment. National Institutes of Health. [Conn Med 1989 Oct;53\(10\):595-601.](#)

776 - Jansma J

Jansma J, Vissink A, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Panders AK, Vermey A, et al. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. [Cancer 1992](#)

[Oct 15;70\(8\):2171-80.](#)

777 - [Spijkervet FKL](#)

Spijkervet FKL. Irradiation mucositis. Munksgaard; 1991.

778 - [Whitmyer CC](#)

Whitmyer CC, Waskowski JC, Iffland HA. Radiotherapy and oral sequelae: preventive and management protocols [published erratum appears in J Dent Hyg 1997 May-Jun;71(3):96]. [J Dent Hyg 1997 Jan;71\(1\):23-9.](#)

779 - [Bruins HH](#)

Bruins HH, Jolly DE, Koole R. Preradiation dental extraction decisions in patients with head and neck cancer. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999 Oct;88\(4\):406-12.](#)

780 - [Bruins HH](#)

Bruins HH, Koole R, Jolly DE. Pretherapy dental decisions in patients with head and neck cancer. A proposed model for dental decision support. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998 Sep;86\(3\):256-67.](#)

781 - [Vissink A](#)

Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med 2003;14\(3\):213-25.](#)

782 - [Marx RE](#)

Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;64:379-90.](#)

783 - [Jansma J](#)

Jansma J, Vissink A, Gravenmade EJ, Visch LL, Fidler V, Retief DH. In vivo study on the prevention of postradiation caries. [Caries Res 1989;23\(3\):172-8.](#)

784 - [Al Joburi W](#)

Al Joburi W, Clark C, Fisher R. A comparison of the effectiveness of two systems for the prevention of radiation caries. [Clin Prev Dent 1991 Sep;13\(5\):15-9.](#)

785 - [Hay KD](#)

Hay KD, Thomson WM. A clinical trial of the anticaries efficacy of casein derivatives complexed with calcium phosphate in patients with salivary gland dysfunction. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002 Mar;93\(3\):271-5.](#)

786 - [Meyerowitz C](#)

Meyerowitz C, Watson GE. The efficacy of an intraoral fluoride-releasing system in irradiated head and neck cancer patients: a preliminary study. [J Am Dent Assoc 1998 Sep;129\(9\):1252-9.](#)

787 - [Spak CJ](#)

Spak CJ, Johnson G, Ekstrand J. Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel treatment in irradiated patients. [Caries Res 1994;28\(5\):388-93.](#)

788 - [Dodd MJ](#)

Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000 Jul;90\(1\):39-47.](#)

789 - Feber T

Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. [Clin Oncol R Coll Radiol 1996;8\(2\):106-11.](#)

790 - Ferretti GA

Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990 Mar;69\(3\):331-8.](#)

791 - Foote RL

Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. [J Clin Oncol 1994 Dec;12\(12\):2630-3.](#)

792 - Spijkervet FKL

Spijkervet FKL, Van Saene HKF, Panders AK, Vermey A, Van Saene JJM, Mehta DM, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. [Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989 Feb;67\(2\):154-61.](#)

793 - Clarkson JE

Clarkson JE, Worthington HV. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). [Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.](#)

794 - Stokman MA

Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis. Results of meta-analyses. [Dent Re 2005;85\(8\):690-700.](#)

795 - Sutherland SE

Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Mar 15;49\(4\):917-30.](#)

796 - Okuno SH

Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, Gulavita S, Sloan JA, Earle J, et al. A randomized trial of a nonabsorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. [Cancer 1997 Jun 1;79\(11\):2193-9.](#)

797 - Spijkervet FKL

Spijkervet FKL, Van Saene JJM, Panders AK, Vermey A, Mehta DM, Fidler V. Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients. [J Surg Oncol 1991 Mar;46\(3\):167-73.](#)

798 - Symonds RP

Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. [Br J Cancer 1996 Jul;74\(2\):312-7.](#)

799 - Stokman MA

Stokman MA, Spijkervet FKL, Burlage FR, Dijkstra PU, Manson WL, de Vries EGE, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. [Br J Cancer 2003;88\(7\):1012-6.](#)

800 - Wijers OB

Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, Gan-Teng AM, Schmitz PI, Hendriks WD, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled

double-blind randomized study. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Jun 1;50\(2\):343-52.](#)

801 - [El Sayed S](#)

El Sayed S, Nabid A, Shelley W, Hay J, Balogh J, Gelinas M, et al. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: A double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. [J Clin Oncol 2002 Oct 1;20\(19\):3956-63.](#)

802 - [Trotti A](#)

Trotti A, Garden A, Warde P, Symonds P, Langer C, Redman R, et al. A multinational, randomized phase III trial of iseganan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004 Mar 1;58\(3\):674-81.](#)

803 - [Staar S](#)

Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy-results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001 Aug 1;50\(5\):1161-71.](#)

804 - [Antonadou D](#)

Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Mar 1;52\(3\):739-47.](#)

805 - [Bourhis J](#)

Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, Deutsch E, Lusinchi A, Lubinski B, et al. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Mar 15;46\(5\):1105-8.](#)

806 - [Koukourakis MI](#)

Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, Kouroussis C, Frangiadaki C, Giatromanolaki A, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. [J Clin Oncol 2000 Jun;18\(11\):2226-33.](#)

807 - [Vacha P](#)

Vacha P, Fehlaue F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, et al. Randomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer - Is there evidence for radioprotection? [Strahlenther Onkol 2003 Jun;179\(6\):385-9.](#)

808 - [Buntzel J](#)

Buntzel J, Schuth J, Kuttner K, Glatzel M. Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. [Support Care Cancer 1998 Mar;6\(2\):155-60.](#)

809 - [Shieh SH](#)

Shieh SH, Wang ST, Tsai ST, Tseng CC. Mouth care for nasopharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. [Oral Oncol 1997 Jan;33\(1\):36-41.](#)

810 - [Kaanders JHAM](#)

Kaanders JHAM, Fleming TJ, Ang KK, Maor MH, Peters LJ. Devices Valuable in Head and Neck Radiotherapy. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 1992;23\(3\):639-45.](#)

811 - [Jellema AP](#)

Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ, Leemans CR, Langendijk JA. Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy? [Radiother Oncol 2005;77\(2\):164-71.](#)

812 - Chao KSC

Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001 Mar 15;49\(4\):907-16.](#)

813 - Eisbruch A

Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001 Jul 1;50\(3\):695-704.](#)

814 - Roesink JM

Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CHJ. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001 Nov 15;51\(4\):938-46.](#)

815 - Roesink JM

Roesink JM, Schipper M, Busschers W, Raaijmakers CPJ, Terhaard CHJ. A comparison of mean parotid gland dose with measures of parotid gland function after radiotherapy for head-and-neck cancer: Implications for future trials. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005 Nov 15;63\(4\):1006-9.](#)

816 - Jha N

Jha N, Seikaly H, Harris J, Williams D, Liu R, McGaw T, et al. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. [Radiotherapy and Oncology 2003 Mar;66\(3\):283-9.](#)

817 - Pathak KA

Pathak KA, Bhalavat RL, Mistry RC, Deshpande MS, Bhalla V, Desai SB, et al. Upfront submandibular salivary gland transfer in pharyngeal cancers. [Oral Oncology 2004 Oct;40\(9\):960-3.](#)

818 - Hamlar DD

Hamlar DD, Schuller DE, Gahbauer RA, Buerki RA, Staubus AE, Hall J, et al. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. [Laryngoscope 1996 Aug;106\(8\):972-6.](#)

819 - Horiot JC

Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, Ardiet JM, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. [Radiotherapy and Oncology 2000 Jun;55\(3\):233-9.](#)

820 - Johnson JT

Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. [N Engl J Med 1993 Aug 5;329\(6\):390-5.](#)

821 - LeVeque FG

LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. [J Clin Oncol 1993 Jun;11\(6\):1124-31.](#)

822 - Rieke JW

Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, LeVeque FG, Iwamoto R, Steiger BW, et al. Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Feb 1;31\(3\):661-9.](#)

823 - Burlage F

Burlage F, Roesink J, Kampinga H, Coppes R, Terhaard C, Langendijk J, et al. Protection of salivary function using pilocarpine during radiotherapy: A double-blinded randomized placebo-controlled study. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005;63\(2\):S86.](#)

824 - Brizel DM

Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. [J Clin Oncol 2000 Oct 1;18\(19\):3339-45.](#)

825 - Wasserman TH

Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. [International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2005 Nov 15;63\(4\):985-90.](#)

826 - Rades D

Rades D, Fehlaue F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Alberti W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. [Radiotherapy and Oncology 2004 Mar;70\(3\):261-4.](#)

827 - Jellema AP

Jellema AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, van der RW, Leemans R, Smeele L, et al. The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. [Radiother Oncol 2001 May;59\(2\):157-60.](#)

828 - Regelink G

Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. [Quintessence Int 1998 Jun;29\(6\):383-8.](#)

829 - Vissink A

Vissink A, Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A, Petersen JK, Visch LL, et al. A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC- containing saliva substitutes. [Int J Oral Surg 1983 Aug;12\(4\):232-8.](#)

830 - Van Der Reijden WA

Van Der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman ECI, Nieuw Amerongen Av. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjogren's syndrome. [Arthritis and Rheumatism 1996 Jan;39\(1\):57-63.](#)

831 - Worthington HV

Worthington HV, Eden OB, Clarkson JE. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. [The Cochrane database of systemic reviews 2004;\(4\).](#)

832 - Clarkson JE

Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. [The Cochrane database of systemic reviews 2004;\(1\).](#)

833 - van Bokhorst-de van der Schueren MA

van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. [Head Neck 1997 Aug;19\(5\):419-25.](#)

834 - Lees J

Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment

at a regional oncology centre. [Eur J Cancer Care \(Engl\) 1999 Sep;8\(3\):133-6.](#)

835 - [Matthews TW](#)

Matthews TW, Lampe HB, Dragosz K. Nutritional status in head and neck cancer patients. [J Otolaryngol 1995 Apr;24\(2\):87-91.](#)

836 - [Brookes GB](#)

Brookes GB. Nutritional status--a prognostic indicator in head and neck cancer. [Otolaryngol Head Neck Surg 1985 Feb;93\(1\):69-74.](#)

837 - [Jager-Wittenaar H](#)

Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, van der Laan BFAM, Vissink A, van Oort RP, Roodenburg JLN. Critical weight loss in head and neck cancer patients - prevalence and risk factors at diagnosis: an explorative study. [Supp Care Cancer 2007:\[in press\].](#)

838 - [Leeuwen PAMv](#)

Leeuwen PAMv. Klinische voeding, Hoofdstuk Depletie. Bohn Stafleu Van Loghum; 2000.

839 - [Nguyen TV](#)

Nguyen TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. [Cancer 2002 Aug 1;95\(3\):553-62.](#)

840 - [Regueiro CA](#)

Regueiro CA, Aragon G, Millan I, Valcarcel FJ, de la TA, Magallon R. Prognostic factors for local control, regional control and survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma. [Eur J Cancer 1994;30A\(14\):2060-7.](#)

841 - [van Bokhorst-de van der Schueren MA](#)

van Bokhorst-de van der Schueren MA, Quak JJ, von Blomberg-van der Flier BM, Kuik DJ, Langendoen SI, Snow GB, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. [Am J Clin Nutr 2001 Feb;73\(2\):323-32.](#)

842 - [Brandt PAVd](#)

Brandt PAVd, Dagnelie PC, Meyenfeldt MFv. Voeding en kanker: causale, beschermende en therapeutische aspecten. [Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:1414-20.](#)

843 - [Howard L](#)

Howard L, Ashley C. Nutrition in the perioperative patient. [Annu Rev Nutr 2003;23:263-82.](#)

844 - [Riso S](#)

Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. [Clin Nutr 2000 Dec;19\(6\):407-12.](#)

845 - [van Bokhorst-de van der Schueren MA](#)

van Bokhorst-De van der Schuer MA, von Blomberg-van der Flier BM, Riezebos RK, Scholten PE, Quak JJ, Snow GB, et al. Differences in immune status between well-nourished and malnourished head and neck cancer patients. [Clin Nutr 1998 Jun;17\(3\):107-11.](#)

846 - [Marcos A](#)

Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. [Eur J Clin Nutr 2003 Sep;57 Suppl 1:S66-S69.](#)

847 - Pauloski BR

Pauloski BR, Rademaker AW, Logemann JA, Stein D, Beery Q, Newman L, et al. Pretreatment swallowing function in patients with head and neck cancer. [Head Neck 2000 Aug;22\(5\):474-82.](#)

848 - Stenson KM

Stenson KM, MacCracken E, List M, Haraf DJ, Brockstein B, Weichselbaum R, et al. Swallowing function in patients with head and neck cancer prior to treatment. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Mar;126\(3\):371-7.](#)

849 - Parks RR

Parks RR, Yan SD, Huang CC. Tumor necrosis factor-alpha production in human head and neck squamous cell carcinoma. [Laryngoscope 1994 Jul;104\(7\):860-4.](#)

850 - van Bokhorst-de van der Schueren MA

van Bokhorst-De van der Schuer MA, Langendoen SI, Vondeling H, Kuik DJ, Quak JJ, van Leeuwen PA. Perioperative enteral nutrition and quality of life of severely malnourished head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. [Clin Nutr 2000 Dec;19\(6\):437-44.](#)

851 - Isenring EA

Isenring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. [Br J Cancer 2004 Aug 2;91\(3\):447-52.](#)

852 - Vissink A

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. [Crit Rev Oral Biol Med 2003;14\(3\):199-212.](#)

853 - Rademaker AW

Rademaker AW, Vonesh EF, Logemann JA, Pauloski BR, Liu D, Lazarus CL, et al. Eating ability in head and neck cancer patients after treatment with chemoradiation: a 12-month follow-up study accounting for dropout. [Head Neck 2003 Dec;25\(12\):1034-41.](#)

854 - Munshi A

Munshi A, Pandey MB, Durga T, Pandey KC, Bahadur S, Mohanti BK. Weight loss during radiotherapy for head and neck malignancies: what factors impact it? [Nutr Cancer 2003;47\(2\):136-40.](#)

855 - Newman LA

Newman LA, Vieira F, Schwiezer V, Samant S, Murry T, Woodson G, et al. Eating and weight changes following chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 May;124\(5\):589-92.](#)

856 - Eisbruch A

Eisbruch A. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of head and neck cancer. [Nat Clin Pract Oncol 2005 Jan;2\(1\):34-9.](#)

857 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Tan IB, Rasch CR, Balm AJ, Keus RB, Schornagel JH, et al. Quality-of-life assessment after supradose selective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for inoperable stage IV head and neck squamous cell carcinoma. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Oct;128\(10\):1185-90.](#)

858 - List MA

List MA, Siston A, Haraf D, Schumm P, Kies M, Stenson K, et al. Quality of life and performance in advanced head and neck cancer patients on concomitant chemoradiotherapy: a prospective examination. [J Clin Oncol 1999 Mar;17\(3\):1020-8.](#)

859 - Nguyen NP

Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Vos P, Smith HJ, Karlsson U, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. [Ann Oncol 2004 Mar;15\(3\):383-8.](#)

860 - Enig B

Enig B, Winther E, Hesselov I. Changes in food intake and nutritional status in patients treated with radiation therapy for cancer of the larynx and pharynx. [Nutr Cancer 1985;7\(4\):229-37.](#)

861 - Klein S

Klein S, Luu K, Sakurai Y, Miller R, Langer M, Zhang XJ. Metabolic response to radiation therapy in patients with cancer. [Metabolism 1996 Jun;45\(6\):767-73.](#)

862 - Kinard JD

Kinard JD, Schmidt-Ullrich R. Metabolic and nutritional assessment of advanced head and neck cancer patients prior to and during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:253-4.

863 - Berg van den MGA

Berg van den MGA, Rasmussen-Conrad EL, Gwasara GM, Krabbe PFM, Naber AHJ, Merks MA. A prospective study on weight loss and energy intake in patients with head and neck cancer, during diagnosis, treatment and revalidation. [Clin Nutr 2006.](#)

864 - Garcia-Peris P

Garcia-Peris P, Lozano MA, Velasco C, de La CC, Iriando T, Breton I, et al. Prospective study of resting energy expenditure changes in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy measured by indirect calorimetry. [Nutrition 2005 Nov;21\(11-12\):1107-12.](#)

865 - Ravasco P

Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques VP, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. [Head Neck 2005 Aug;27\(8\):659-68.](#)

866 - Macia E

Macia E, Moran J, Santos J, Blanco M, Mahedero G, Salas J. Nutritional evaluation and dietetic care in cancer patients treated with radiotherapy: prospective study. [Nutrition 1991 May;7\(3\):205-9.](#)

867 - Beaver ME

Beaver ME, Myers JN, Griffenberg L, Waugh K. Percutaneous fluoroscopic gastrostomy tube placement in patients with head and neck cancer. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Oct;124\(10\):1141-4.](#)

868 - Ahmed KA

Ahmed KA, Samant S, Vieira F. Gastrostomy tubes in patients with advanced head and neck cancer. [Laryngoscope 2005 Jan;115\(1\):44-7.](#)

869 - Schweinfurth JM

Schweinfurth JM, Boger GN, Feustel PJ. Preoperative risk assessment for gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients. [Head Neck 2001 May;23\(5\):376-82.](#)

870 - Mekhail TM

Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? [Cancer 2001 May 1;91\(9\):1785-90.](#)

871 - Akkersdijk WL

Akkersdijk WL, Vos A, van der WC. Voedingssondes voor sondevoeding. [Ned Tijdschr Geneesk 1998 Mar 14;142\(11\):557-61.](#)

872 - Baeten C

Baeten C, Hoefnagels J. Feeding via nasogastric tube or percutaneous endoscopic gastrostomy. A comparison. [Scand J Gastroenterol Suppl 1992;194:95-8.](#)

873 - Hamidon BB

Hamidon BB, Abdullah SA, Zawawi MF, Sukumar N, Aminuddin A, Raymond AA. A prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with acute dysphagic stroke. [Med J Malaysia 2006 Mar;61\(1\):59-66.](#)

874 - Norton B

Norton B, Homer-Ward M, Donnelly MT, Long RG, Holmes GK. A randomised prospective comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding after acute dysphagic stroke. [BMJ 1996 Jan 6;312\(7022\):13-6.](#)

875 - Park RH

Park RH, Allison MC, Lang J, Spence E, Morris AJ, Danesh BJ, et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. [BMJ 1992 May 30;304\(6839\):1406-9.](#)

876 - Fietkau R

Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. [Recent Results Cancer Res 1991;121:269-82.](#)

877 - Scolapio JS

Scolapio JS, Spangler PR, Romano MM, McLaughlin MP, Salassa JR. Prophylactic placement of gastrostomy feeding tubes before radiotherapy in patients with head and neck cancer: is it worthwhile? [J Clin Gastroenterol 2001 Sep;33\(3\):215-7.](#)

878 - Lee JH

Lee JH, Machtay M, Unger LD, Weinstein GS, Weber RS, Chalian AA, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Aug;124\(8\):871-5.](#)

879 - Lees J

Lees J. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study. [Eur J Cancer Care \(Engl\) 1997 Mar;6\(1\):45-9.](#)

880 - Lin HS

Lin HS, Ibrahim HZ, Kheng JW, Fee WE, Terris DJ. Percutaneous endoscopic gastrostomy: strategies for prevention and management of complications. [Laryngoscope 2001 Oct;111\(10\):1847-52.](#)

881 - Özmen M

Özmen M.N. AO. Percutaneous radiologic gastrostomy. [Eur J Radiol 2002;43:186-95.](#)

882 - Akkersdijk WL

Akkersdijk WL, van Bergeijk JD, van Egmond T, Mulder CJ, Berge Henegouwen GP, van der WC, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): comparison of push and pull methods and evaluation of antibiotic prophylaxis. [Endoscopy 1995 May;27\(4\):313-6.](#)

883 - Thakore JN

Thakore JN, Mustafa M, Suryaprasad S, Agrawal S. Percutaneous endoscopic gastrostomy associated gastric metastasis. [J Clin Gastroenterol 2003 Oct;37\(4\):307-11.](#)

884 - Harris J.A.

Harris J.A., Benedict F.G. A biometric study of basal metabolism. Washington: [Carnegie institution of Washington: 1919.](#)

885 - Goodwin WJ

Goodwin WJ, Jr., Byers PM. Nutritional management of the head and neck cancer patient. [Med Clin North Am 1993 May;77\(3\):597-610.](#)

886 - Tepaske R

Tepaske R. Immunonutritie bij Intensive Care patiënten. [NVIC Monitor 2001;5\(5\):19-29.](#)

887 - Beale RJ

Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. [Crit Care Med 1999 Dec;27\(12\):2799-805.](#)

888 - Heyland DK

Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. [JAMA 2001 Aug 22;286\(8\):944-53.](#)

889 - Heys SD

Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. [Ann Surg 1999 Apr;229\(4\):467-77.](#)

890 - Snyderman CH

Snyderman CH, Kachman K, Molseed L, Wagner R, D'Amico F, Bumpous J, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. [Laryngoscope 1999 Jun;109\(6\):915-21.](#)

891 - de Luis DA

de Luis DA, Aller R, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC. Postsurgery enteral nutrition in head and neck cancer patients. [Eur J Clin Nutr 2002 Nov;56\(11\):1126-9.](#)

892 - Atkinson S

Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. [Crit Care Med 1998 Jul;26\(7\):1164-72.](#)

893 - Bertolini G

Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. [Intensive Care Med 2003 May;29\(5\):834-40.](#)

894 - Rodriguez-Cuevas S

Rodriguez-Cuevas S, Labastida S, Gutierrez F, Granados F. Oral feeding after total laryngectomy for endolaryngeal cancer. [Eur Arch Otorhinolaryngol 1995;252\(3\):130-2.](#)

895 - Ward EC

Ward EC, Bishop B, Frisby J, Stevens M. Swallowing outcomes following laryngectomy and pharyngolaryngectomy. [Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 Feb;128\(2\):181-6.](#)

896 - Julieron M

Julieron M, Germain MA, Schwaab G, Marandas P, Bourgain JL, Wibault P, et al. Reconstruction with free jejunal autograft after circumferential pharyngolaryngectomy: eighty-three cases. [Ann Otol Rhinol Laryngol 1998 Jul;107\(7\):581-7.](#)

897 - Ackerstaff AH

Ackerstaff AH, Hilgers FJ, Aaronson NK, Balm AJ. Communication, functional disorders and lifestyle changes after total laryngectomy. [Clin Otolaryngol Allied Sci 1994 Aug;19\(4\):295-300.](#)

898 - Miani C

Miani C, Ortolani F, Bracale AM, Petrelli L, Staffieri A, Marchini M. Olfactory mucosa histological findings in laryngectomees. [Eur Arch Otorhinolaryngol 2003 Nov;260\(10\):529-35.](#)

899 - van Dam FS

van Dam FS, Hilgers FJ, Emsbroek G, Touw FI, van As CJ, de Jong N. Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. [Laryngoscope 1999 Jul;109\(7 Pt 1\):1150-5.](#)

900 - Mattes RD

Mattes RD, Cowart BJ. Dietary assessment of patients with chemosensory disorders. [J Am Diet Assoc 1994 Jan;94\(1\):50-6.](#)

901 - Doornink N

Doornink N, Vogel J, Wipkink A, Beijer S. Leidraad voor voedingskundigen bij kanker. Haarlem: De Toorts; 2006.

902 - Vogel J

Vogel J. Richtlijn Kanker. Dieetbehandelingsrichtlijnen. Maarssen: [Elsevier Gezondheidszorg; 2003.](#)

903 - Holder H

Holder H. Nursing management of nutrition in cancer and palliative care. [Brit J Nurs 2003;12\(11\).](#)

904 - Van der Meij B

Van der Meij B, Langius JAE. Het effect van suppletie van EPA op kankercachexie. Ned Tijdschr Diet 2004;59(4):77-83.

Bijlagen

1. Colofon

© 2006 Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Postbus 8176

3503 RD UTRECHT

Tel: 030-2474320 Fax: 030-2474439

<http://www.nvro.nl/>

© 2006 Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren

Postbus 1374

3430 BJ NIEUWEGEIN

Tel: 030-2338060/64 Fax: 030-2338079

<http://www.nwhht.nl/>

De richtlijn 'Hypofarynxcarcinoom' is mede totstandgekomen door het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)' van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

De Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) is het landelijke samenwerkingsverband van de Integrale Kankercentra in Nederland. Integrale Kankercentra zijn regionale netwerkorganisaties in de oncologische zorgverlening die samenwerken met instellingen in de eerste- en tweedelijnszorg. De Integrale Kankercentra ondersteunen zorgverleners in de diagnostiek, behandeling, nazorg en verzorging van patiënten met kanker.

De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (N.V.R.O.) stelt zich ten doel het bevorderen van de uitoefening en van de ontwikkeling van de radiotherapie en de oncologie in de ruimste zin.

De Nederlandse Werkgroep Hoofd-HalsTumoren (NWHHT) is een werkgroep die bestaat uit medici en paramedici die zich bezig houden met de diagnostiek, behandeling en controle van patiënten met een tumor in het hoofd-halsgebied. De NWHHT stelt zich ten doel de kwaliteit van de hoofd-hals oncologische zorg in Nederland te bevorderen.

2. Betrokken verenigingen

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren

Organisatie

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC)

Mandaterende verenigingen/instanties

Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie
Nederlandse Vereniging van Diëtisten
Nederlandse Vereniging van Mondhygiënist
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde
Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Patiëntenvereniging NSvG
Patiëntenvereniging Stichting Klankbord
Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen
Vereniging voor Epidemiologie

3. Samenstelling werkgroep

- Prof.dr. J.A. Langendijk, Radiotherapeut-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, voorzitter
- Dr. J.P. de Boer, Internist-oncoloog, Nederlands Kankerinstituut Amsterdam, voorzitter
- Dr. F.J.A. van den Hoogen, KNO-arts, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, voorzitter
- Mw. M.S.C. van Heerden, Secretaris, Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren, Nieuwegein
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, Senior adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Prof.dr. R. J. Baatenburg de Jong, KNO-arts, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Drs. R.B.J. de Bondt, Hoofd-halsradioloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- Prof.dr. R. de Bree, KNO-arts/Hoofd-halschirurg, VU Medisch Centrum Amsterdam
- Mw. J.C de Bruin, Verpleegkundig specialist, Nederlands Kankerinstituut Amsterdam
- A.M. de Bruine, Patiëntenvereniging NSvG, Utrecht
- Dr. J. Buter, Internist-oncoloog, VU Medisch Centrum Amsterdam
- Mw. dr. C. van Herpen, Internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud
- Mw. H. Jager-Wittenaar, Diëtist, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. J.M.A. de Jong, Radiotherapeut-oncoloog, Maastricht Clinic
- A. Kerst, Fysiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Mw. H. van der Lei-Groenwegen, Mondhygiënist, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. H. Leverstein, KNO-arts, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Mw. H.P.J. Moes, Logopediste, Academisch Ziekenhuis Maastricht
- A.C. Pijcke (□), Patiëntenvereniging Stichting Klankbord, Utrecht
- Dr. A.S.T. Planting, Internist-oncoloog, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Dr. J. Pruijm, Nucleair geneeskundige, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. C.R.N. Rasch, Radiotherapeut, Nederlands Kankerinstituut Amsterdam
- Dr. W.J.G. Ros, Psycholoog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Prof.dr. P.J. Slootweg, Hoogleraar Pathologie, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud
- Mw. A. van Stijgeren, Diëtist, Nederlands Kankerinstituut Amsterdam
- Mw. drs. T.C.K Tran, Chirurg, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Mw. dr. L.A. van der Velden, Stafid/KNO-arts, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
- Mw. dr. C.G. Verhoef, Radiotherapeut-oncoloog, ARTI Arnhem
- Dr. O. Visser, Epidemioloog/Hoofd Kankerregistratie, Integraal Kankercentrum Amsterdam
- Drs. A.M. van der Vliet, Neuro/Hoofd-halsradioloog, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud
- Mw. dr. O.B. Wijers, Radiotherapeut-oncoloog, Radiotherapeutisch Instituut Friesland

4. Werkwijze van de werkgroep

Gezien de omvang van het werk werd bij de eerste plenaire bijeenkomst een indeling gemaakt in hoofdstukken en werden de auteurs en co-auteurs van deze hoofdstukken, alsmede de data waarop de eerste conceptversies van deze hoofdstukken gereed moesten zijn, vastgelegd. Daarnaast zorgde een redactieteam, bestaande uit de voorzitters, de adviseur van het CBO en de procesbegeleider van het VIKC, voor de coördinatie en onderlinge afstemming. De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer anderhalf jaar gewerkt aan de tekst voor de conceptrichtlijn. De werkgroepleden schreven

afzonderlijk of met de co-auteurs teksten die tijdens plenaire vergaderingen werden besproken en na verwerking van de commentaren werden geaccordeerd. Na accordering werden de definitieve conceptteksten op internet gepubliceerd (www.nwhht.nl) met als doel reeds in een vroeg stadium commentaar uit het veld te horen en eventueel te verwerken. De voltallige werkgroep is 11 maal bijeen geweest om de resultaten van de subgroepen in onderling verband te bespreken. De teksten van de subgroepen zijn door het redactieteam samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze werd op 26 september 2006 op een landelijke richtlijnbijeenkomst gepresenteerd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar is de richtlijn op 9 januari 2007 door de voltallige werkgroep vastgesteld en ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

5. Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane Library, Medline, Embase, Cinahl en Psychinfo. Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels, Duits, Frans en Nederlands. Daarnaast werden ook handmatige zoekacties verricht en werden artikelen geselecteerd uit referentielijsten van reeds gevonden artikelen. Tevens werden recente richtlijnen aangaande hoofd-halstumoren geraadpleegd. Er werd gezocht vanaf 1995 tot 2005. Daarnaast werden enkele recent verschenen artikelen meegenomen. Als trefwoorden voor de patiëntenpopulatie werden gebruikt: hypopharyngeal neoplasms en head and neck neoplasms als vrij tekstwoord en als MESH (Medical Subject Heading) term, hypopharyngeal carcinoma, hypopharyngeal cancer, hypopharyngeal malignancy, hypopharyngeal tumour, allen als vrij tekstwoord. Verder werd gezocht met de volgende MESH termen: gingival neoplasms, palatal neoplasms, tongue neoplasms, laryngeal neoplasms, pharyngeal neoplasms en squamous cell carcinoma. De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende selectie criteria: vergelijkend onderzoek met hoge bewijskracht, zoals meta-analyses, systematic reviews, randomised controlled trials (RCT) en controlled trials (CT). Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohort onderzoek, vergelijkende patiënt-controle studies of niet-vergelijkend onderzoek. Belangrijke criteria waren verder, voldoende follow-up, selectie 'bias' voldoende uitgesloten en of het gevonden resultaat vertaalbaar is naar de Nederlandse situatie. De kwaliteit van deze artikelen werd door de werkgroepleden beoordeeld aan de hand van 'evidence-based richtlijnontwikkeling' (EBRO)-beoordelingsformulieren. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. Na deze selectie bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens gegradeerd naar de mate van bewijs, waarbij de volgende indeling is gebruikt. De mate van bewijskracht en niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

6. Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

7. Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid naar de Raden van Bestuur van alle ziekenhuizen, alle oncologiecommissies, betrokken wetenschappelijke verenigingen en Integrale Kankercentra. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, en er zal in verschillende specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de integrale tekst van de richtlijn geplaatst op www.nwhht.nl, www.oncoline.nl en de CBO-website. Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zal de werkgroep in een volgende stap een implementatieplan opstellen en een lijst van indicatoren ontwikkelen aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de

mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren.

De richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker in de verschillende regio's en wetenschappelijke verenigingen, waarbij ook visitaties zullen worden georganiseerd.

8. Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

9. Herziening

De richtlijn zal jaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door een in 2006 samen te stellen multidisciplinaire commissie. De Nederlandse Werkgroep Hoofd-Hals Tumoren zal als eerstverantwoordelijke van de huidige richtlijn de voorzitter leveren voor deze multidisciplinaire commissie. De commissie draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroepen te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn. Bij essentiële ontwikkelingen kan er besloten worden in overleg met CBO en VIKC om tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de verschillende beroepsgroepen te verspreiden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. Uiterlijk in 2011 zal de commissie een nieuwe multidisciplinaire werkgroep installeren voor een volledig herziene versie van de richtlijn.

10. Financiering

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van de Orde van Medisch Specialisten in het kader van het programma 'Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO)'.

11. Uitgangsvragen

Epidemiologie

- Wat is de incidentie en prevalentie van het hypofarynxcarcinoom?
- Wat is de verwachting met betrekking tot het beloop in incidentie en prevalentie de komende vijf tot tien jaar?
- Wat zijn de risicofactoren (etiologie)?
- Wat zijn vroegsymptomen?
- Wat is de rol van de huisarts?

Diagnostiek

Primaire tumor

- Welke beeldvormende techniek is noodzakelijk ter beoordeling van de lokale uitbreiding, c.q. stagering?
- Welke diagnostiek is verder nodig voor de beoordeling van de lokale uitbreiding, c.q. stagering?
- Welke eisen dienen te worden gesteld aan het biopt?

Halsklieren

- Welke beeldvormende techniek is noodzakelijk ter beoordeling van de aanwezigheid van lymfkliermetastasen?
- Op welke wijze dient materiaal voor PA-onderzoek te worden verkregen?
- Welke eisen dienen te worden gesteld aan punctie en biopsie?

Metastasen op afstand

- Welke diagnostiek is noodzakelijk ter beoordeling van de aan- of afwezigheid van metastasen op afstand?

Recidief

- Welke diagnostische onderzoeken zijn geïndiceerd bij het vermoeden op een recidief?

Classificatie en stadiëring

- Welke histologische classificatie wordt gebruikt?
- Welke stadiumindeling wordt gebruikt?

Preventie

- Wat zijn de aandachtspunten voor primaire en secundaire preventie?

Besluitvorming

- Hoe komt de besluitvorming over de te volgen behandeling tot stand?

Communicatie en voorlichting

- Hoe is de communicatie met de patiënt georganiseerd?
- Hoe is de communicatie met andere zorgverleners georganiseerd?
- Wanneer vindt voorlichting plaats?
- Aan welke eisen dient voorlichtingsmateriaal te voldoen en op welke wijze komt dit voorlichtingsmateriaal tot stand?
Welke vormen van ondersteunende zorg zijn noodzakelijk in het diagnostische stadium?

Behandeling

Curatieve behandeling

- Wat is de behandeling van het hypofarynxcarcinoom per T- en N-classificatie?
- Welke patiënten komen in aanmerking voor een orgaansparende behandeling en waaruit dient deze orgaansparende behandeling te bestaan?
- Bij welke patiënten verdient een primair chirurgische behandeling de voorkeur?
- Welke patiënten komen in aanmerking voor een adjuvante behandeling naar chirurgie en waaruit dient deze adjuvante behandeling te bestaan?

Palliatieve behandeling

- Wanneer wordt gesproken van een palliatieve behandeling als primaire behandeling?
- Wat is de behandeling bij gemetastaseerde ziekte (M1)?
- Welke behandelingsmodaliteiten komen in aanmerking voor een primaire palliatieve behandeling?
- Welke behandelingsmodaliteiten komen in aanmerking voor een palliatieve behandeling van een locoregionaal recidief?
- Welke veel voorkomende klachten in de palliatieve fase zijn op welke wijze te behandelen (b.v. pijn, voedingsproblemen, foetor, etc.)?

Behandeling van een recidief?

- In welke gevallen kan een in opzet curatieve behandeling van een recidief hypofarynxcarcinoom worden ingesteld?

- Wat is de behandeling van voorkeur bij een lokaal recidief?
- Wat is de behandeling van voorkeur bij een regionaal recidief?

Preventie en behandeling van bijwerkingen en complicaties?

- Welke preventieve maatregelen dienen de worden genomen om bijwerkingen en complicaties op korte en lange termijn zoveel mogelijk te voorkomen?
- Welke mogelijkheden zijn er voor de behandeling van bijwerkingen en complicaties op korte en lange termijn?

Begeleiding en rehabilitatie

- Welke vormen van ondersteunende zorg zijn noodzakelijk in het diagnostische stadium?
- Welke vormen van ondersteunende zorg dienen in de behandelfase te worden aangeboden?
- Welke vorm van psychosociale screening dient te worden gebruikt?
- Aan welke eisen dienen slik- en spraakrevalidatie te voldoen?
- Op welke manier wordt roken, alcohol en voeding met patiënten besproken?
- Hoe is de mantelzorg en thuiszorg geregeld?

12. Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie

<u>A1</u>	<u>Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn</u>
<u>A2</u>	<u>Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie</u>
<u>B</u>	<u>Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);</u>
<u>C</u>	<u>Niet-vergelijkend onderzoek</u>
<u>D</u>	<u>Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden</u>

Voor artikelen betreffende diagnostiek

<u>A1</u>	<u>Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests</u>
<u>A2</u>	<u>Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie</u>
<u>B</u>	<u>Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd</u>
<u>C</u>	<u>Niet-vergelijkend onderzoek</u>
<u>D</u>	<u>Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden</u>

Niveau van bewijs van de conclusies

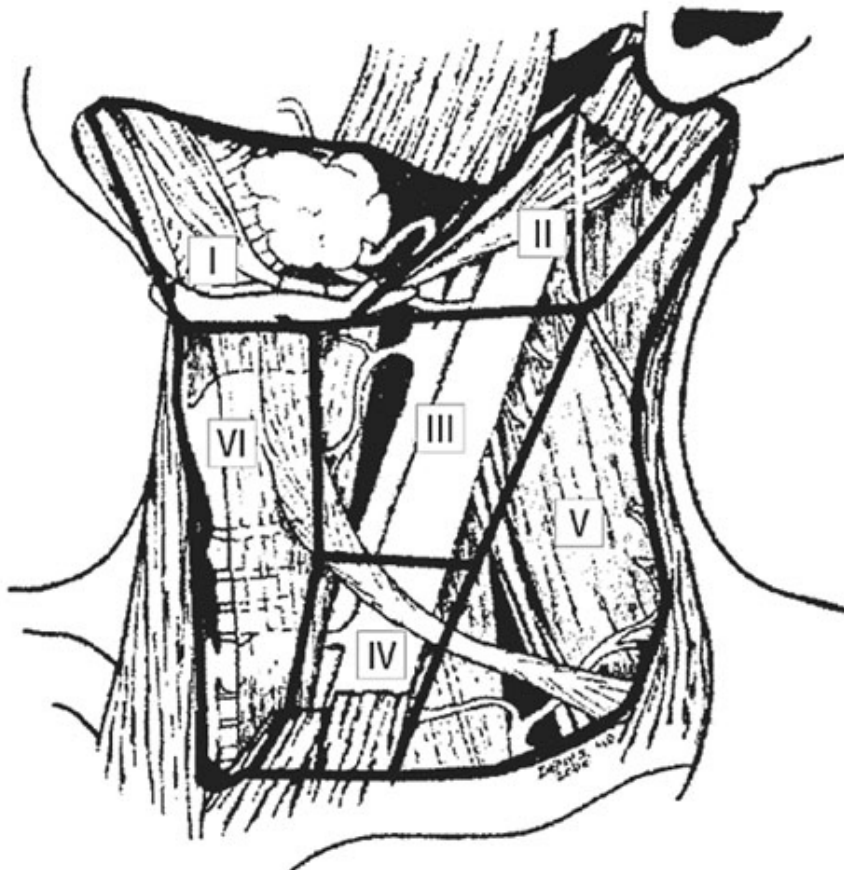
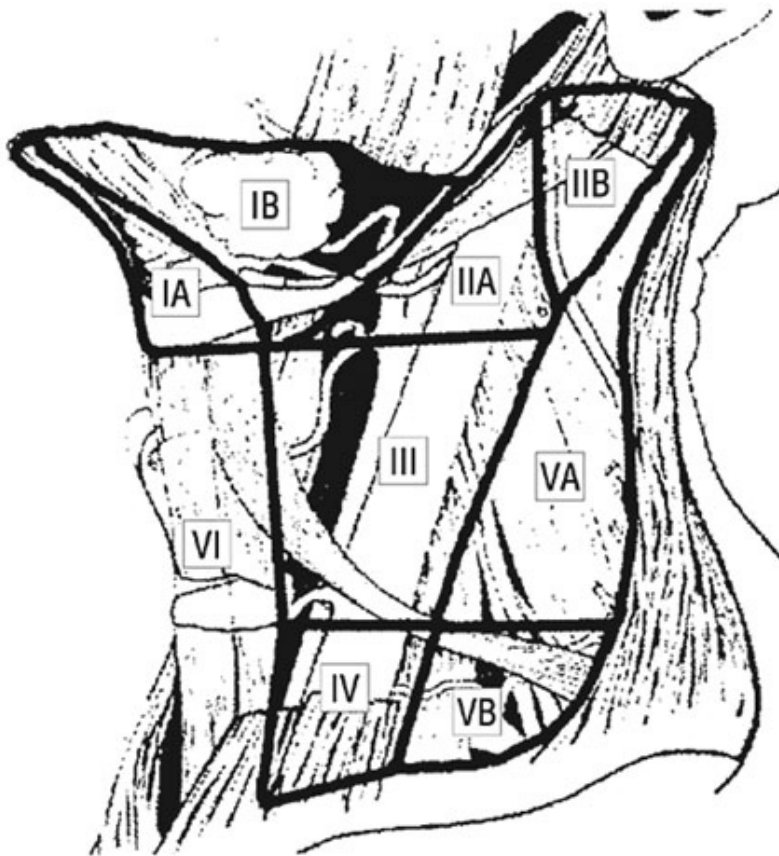
1	Tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2.
2	Tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

De beschrijving en beoordeling van de verschillende artikelen staan in de verschillende teksten onder het kopje 'Wetenschappelijke onderbouwing'. Het wetenschappelijk bewijs is samengevat in een 'Conclusie', waarbij het niveau van het relevantste bewijs is weergegeven.

12. Halslevels

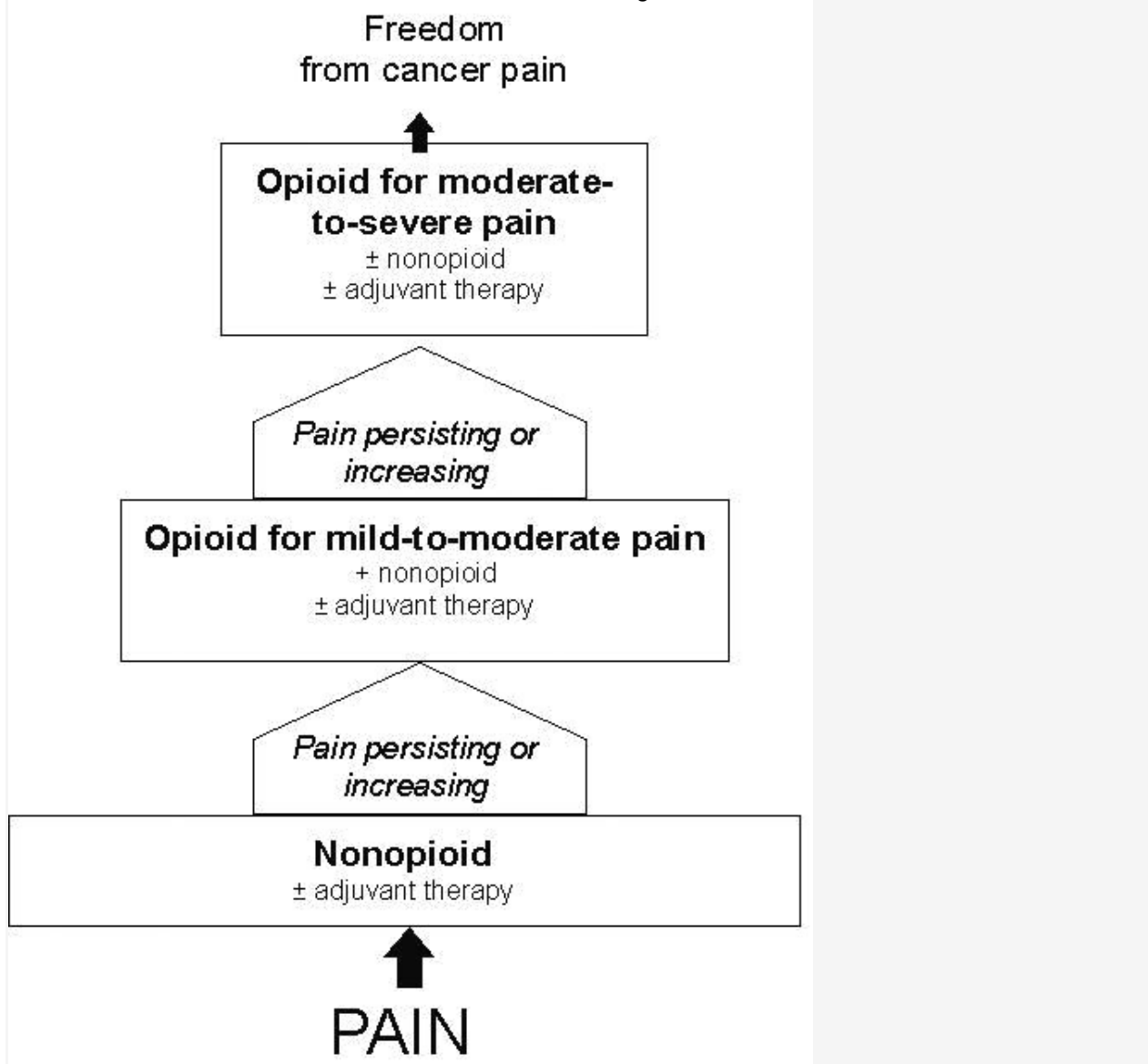
IA (submentaal)	Lymfeklieren tussen de voorste buiken van de M. digastricus, het hyoid en oppervlakkig van de M. Mylohyoideus.
IB (submandibulair)	Lymfeklieren rond de glandula submandibularis en het horizontale deel van de mandibula. Begrensd naar posterieur door de M. stylohyoideus en lateraal van de voorste buik van de M. digastricus.
IIA (hoog Jugulair)	Lymfeklieren rond het bovenste deel van de V Jugularis interna Tussen craniaal de schedelbasis en caudaal het hyoid. Naar voren toe is de begrenzing de M. Stylohyoideus en de achtergrens is de N. Accessorius.
IIB (musculaire driehoek)	De klieren hoog-jugulair achter de N. Accessorius (onder de M. Sternocleidomastoideus).
III (midjugulair)	Lymfeklieren rond het middelste deel van de V. Jugularis Interna tussen craniaal de onderrand van het hyoid en caudaal de cricoid onderrand. Naar achter is deze regio begrensd door de achterrand van de M. Sternocleidomastoideus. En de voorgrens is de laterale rand van de M. Sternohyoideus.
IV (Laag Jugulair)	Lymfeklieren rond het caudale deel van de V. Jugularis Interna. De craniale begrenzing is de cricoid onderrand, de caudale is de clavicula. De voor- en achtergrens zijn hetzelfde als bij level III.
VA	Lymfeklieren in de achterste halsdriehoek, achter de achterrand van de M. Sternocleidomastoideus en voor de voorrand van de M. Trapezius, craniaal van het horizontale vlak door de onderrand van het cricoid.
VB	Lymfeklieren in de achterste halsdriehoek, achter de achterrand van de M. Sternocleidomastoideus en voor de voorrand van de M. Trapezius, caudaal van het horizontale vlak door de onderrand van het cricoid en craniaal van de clavicula.

VI	Pre- en paratracheale lymfeklieren en prelaryngeale lymfeklieren. Mediaal van de A.Carotis en craniaal van de A.Anonyma overkruising met de trachea.
----	--



13. WHO-pijnladder

Cancer Pain Relief. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1986



14. Tabellen radiotherapie T1-T2N0

Tabel 1 primaire radiotherapie hypofarynxcarcinoom; niet gerandomiseerde trials

Referentie	Ptn.groepen en periode	T-groepen	Fractionering	Locale controle	Overleving	Opmerkingen
v.Mierlo 1995	Sinus piriformis n=109 1973-1984	T1-T4 Stadium I/II n=21 Prim.RT n=19/21	Conventioneel Split na 40 Gy Chirurgie bij non-respons	I/II 5 jrs LR-RFS 60%	I/II 5 jrs 40%	Alle stadia chir/RT groep dezelfde resultaten als prim.RT stadium I/II
Garden, 1996	Hypofarynx N=82 1976-1992	T1 n=19 T2 n=63	HF 2 dd 1.2 Gy 60-79 Gy; n=44 CF n=38	2 jaars LC T1 89% T2 77% T2 HF 86% T2 CF 60%	2 jrs 72% 5 jrs 52%	Voor T2 HF significant beter p=0.04 N+ n=43 Halsklierdissectie zonodig
Fein 1993	Hypofarynx en orofarynx	T1-T4	HF CF	2 jaars LC CF/HF	-	Variatie achtergrens boostervelden.

	n=99 1964-1990			T1 100%/100% T2 67%/92% T3 43%/80% T4 17%/50%		HF significant beter \geq T2, p=0.001 T-stadium en site ook significant.
Garden 1995	Larynx, hypofarynx (n=70) en orofarynx n=236 1984-	T1 n=5 T2 n=118 T3 n=93 T4 n=19 Tx n=1	HF 2dd 1.2 Gy, 4 uur interval; 76.8 Gy (Groep A; n=78) HF 2 dd 1.1 Gy, 55 Gy; boost 2 dd 1.2 Gy, 76.6Gy; 6 uur interval. (Groep B v.a.1988 n=158)	2 jrs. LC 75% en 85% met salvage. T2 85% T3 69% (groep A/B = 76%/67% p=0.13)	2 jrs. 70%	Inductiechemotherapie 16/78 Groep A en 57/158 groep B. Groep B significant minder acute mucositis (37% vs 52%) en trend minder late schade (8% vs 15%; p=0.07) Groep B ns trend slechter bij T3
Tombolini	Hypofarynx n=36	III n=14 IV n=22	Prim.RT 68-72 Gy		5 jrs OS 15.6% III 33% IV 5% N0 37.5% N+ 8.3%	CF Erg kleine studie
Godballe 2002	Hypofarynx n=110	T1 15% T2 26% T3 28% T4 37% N0N1 60% N2N3 40%	Prim.RT curatief n=94 palliatief n=7 1966-88 57-60 Gy 1981-1984 60-68 Gy met split; 2-3 x per week 1986-1998 66-68 Gy; 5-6 x per week	Recidief 71/94=76%	5 jrs en 10 jrs OS 18% en 8%	CF en deels AF Voor 1986 inadequate fractionering of dosis.
Slotman 1994	Sinus piriformis 1976-1990 n=54	T3T4	Chir.+RT n=32 Prim.RT n=22 CF en HF	97% chir./RT 64% RT: Beste resultaat > 70 Gy en HF Regionale controle ns	OS ns	Neg.selectie: prim.RT bij inoperabele tumoren; weigering ptn. of operatierisico

Tabel 2 gerandomiseerde gecontroleerde trials mbt alternatieve fractionering

Referentie	Ptn.populatie	T-stadia	Experimentele armen	Controle RT-arm	L(R)C en toxiciteit	Overleving
Fu, 2000	1991-1997 n=1073 III/IV OC, OP, SCL	II n=38/3.5% III n=302/28% IV	1.HF 2 dd 1.2 Gy;81.6 Gy; TBD 46 dagen 2. AF met split	70 Gy; 2 Gy; 5 x per week; TBD 47	2 jrs LRC CF 46% HF 54.4% AFs 47.5%	2 jrs DFS CF 31.7% HF 37.6% AFs 33.2%

	II-IV tongbasis en HP HP n=141 (13%)	n=733/68% T1 n=64/6% T2 n=288/27% T3 n=406/38% T4 n=315/29%	(AFs) 2 dd 1.6 Gy; 67.2Gy met split na 38.4 Gy 3. AF met concomitante boost (AFc) 1.8 Gy; laatste 12 dagen 1.8 en 1.5 Gy; 72 Gy; TBD 40 dagen	dagen	AFc 54.5% HF p=0.045 AFc p=0.05 AFs ns Acute mucositis ≥ Gr 3 > 50% exp.armen Late tox. ≥ Gr 3 AFc 37.2% significant p=0.011 CF;HF;AFs 26.8;28;27.6	AFc 39.3% Trend HF p=0.067 AFc p=0.054 2 jrs OS ns 46.1/54.5/46.2/50.9%
Skladowski 2000	1993-1996 n=100 OC,OP,HP, SGL HP n=9 (9%)	T2-T4N0-N1 T2N0N1 n=19 T3N0N1 n=47 T4N0N1 n=34	AF 66-70 Gy; 2 Gy; 7 fracties per week. Later 68-72 Gy; 1.8 Gy; 7 fracties per week	70 Gy; 2 Gy; 5 fracties per week; TBD 47 dagen	3 jrs LC 82 vs 37%; p<0.001 Grootste winst T3 en T4 Acute G4 mucositis 62 vs 26% Late tox. G4 bij 2 Gy per fractie 22%; bij 1.8 Gy per fractie 0%	3 jrs OS 78 vs 32%
Overgaard 2003	1992-1999 n=1476 Dahanca 6 n=694 glottisch larynx Dahanca 7 n=791, L, P, OC: glottisch larynx 15%; farynx 29% (OP,HP NP); SGL 15%; OC 9%	T1-T2 n=1006/68% T3-4 n=470/32% N0 n=1046/71% N+ n=430/29% I n=427/29% II n=364/24% III n=309/21% IV n=376/26%	AF 62-68 Gy; 2 Gy; 6 fracties per week; TBD 36-39 dagen	62-68 Gy; 2 Gy; 5 fracties per week; TBD 43-46 dagen	5 jrs LRC 70/60% p=0.0005 T-controle 76/64% p < 0.0001 N-controle ns; p=0.42 Acute G3 mucositis 53 vs 33 %; p < 0.001 Late tox. ns	DSS significant beter voor AF arm 73 vs 66%. OS ns
Jackson 1997	1991-1995 n=82 in trial n=74 buiten trial. In trial OC n=16/19% L n=21/26% OP en HP n=45/55%	III/IV In trial: T1 n=6/7% T2 n=21/26% T3 n=37/45% T4 n=18/22%	HF 2 dd 2Gy; 66 Gy of 2Gy en 1.8 Gy tot 62.8 Gy (n=10); TBD 23 dagen Hypofractionering buiten trial 60 Gy; 2.4 Gy; 33 dagen	66 Gy; 2 Gy; 5 fracties per week in 45 dagen	LRC ns Acute Gr3Gr4 mucositis 67.5% vs 20% Late Gr 4 toxiciteit n=8 vs n=2 ns	DSS ns
Poulsen 2001	1991-1998 n=343 OC,OP,HP,L HP n=30 (8.7%)	III en IV T1 n=24/8% T2 n=76/22% T3 n=135/39% T4 n=108/31%	HF 2dd 1.8 Gy; 9 fracties per week; 59.4 Gy in 24 dagen	70 Gy; 2 Gy; 5 fracties per week in 47 dagen	5 jrs LRC 52 vs 47% ns Geen verschil tumorsites Acute mucositis ≥ G3 94 vs 71%; p < 0.001 Late tox. ns	5 jrs DFS 41/35% ns 5 jrs DSS 46/40% ns 5 jrs OS 37/30%

Dische 1997	1990-1995 n=918 OC n=126/14% OP n=239/26% L n=424/46% HP n=87/9% Overig n=42/5%	Exclusie T1N0 T1 n=28/3% T2 n=412/45% T3 n=296/32% T4 n=181/20%	HF 3 dd 1.5 Gy; 54 Gy; interval 6 uur; 12 dagen	66 Gy; 2 Gy;5 fracties per week in 45 dagen	LRC ns Trend betere LC larynx met hogere T-stadia Acute Gr 3 mucositis 73% vs 43% Late tox. minder ernstig met CHART: ORN 0.4 vs 1.4%; geen verschil chondronecrose	OS ns
Horiot 1997	1985-1995 n=512 16% OC, 64% OP, 13.5% L, 6.5% overig. Geen HP	T2-T4N0-N3 T2 n=169/33% T3 n=200/39% T4 n=128/25% Tx n=3	HF met split 3 dd 1.6 Gy; 72 Gy; 4.5 uur fractie-interval; split van 12/14 dagen na 8 dagen;TBD 33 dagen	70 Gy; 2 Gy; 5 fracties per week in 47 dagen	5 jrs LRC 59 vs 46%; p=0.02 Grootste winst T2T3N0N1; ook winst T4 elke N; trend winst elke TN2N3 Acute tox. Significant toegenomen. Late tox.met functieverlies 14% vs 4%	DSS trend; p=0.06 OS ns p=0.96
Horiot 1992	1980-1987 n=325 alleen OP, behalve tongbasis. Geen HP	T2T3N0N1 T2 n=212/65% T3 n=113/35%	HF 2dd 1.15 Gy;80.5 Gy; 4-6 uur interval; 47 dagen	70 Gy; 2 Gy; 5 fracties per week in 47 dagen	5 jrs LC 59 vs 40% LC T2 ns LC T3 significant 5 jrs regionale controle N0 93%/N1 90% Acute Gr 3 toxiciteit 66.5 vs 49%. Late tox.ns	Trend voor OS p=0.08
Bourhis 2006	1994-1998 n=266 OP n=205 OC n=36 HP n=15 L n=10	T3T4N0-3 NON1 40% N2 50% N3 10% Irresectabel of medisch inoperabel	HF 2 dd 2 Gy; 62-64 Gy tenminste 8 uur interval; 22-23 dagen	70 Gy; 2 Gy; 5 fracties per week; 49 dagen	2 jrs LRC absolute winst 24% ; idem 5 jaar. G3 mucositis (RTOG) 75% vs 23% significant. Late tox. ns 1 jrs sonde 31% vs 21% ns	DFS;OS ns Prognostische factoren OS: parafaryngeale invasie; N+; botinvasie; K < 70%

15. Tabel: Fase III studies met concomitante chemo-radiotherapie

Tabel 3: Fase III studies met concomitante chemo-radiotherapie versus radiotherapie alleen (*: significant verschillend)

	n	hypopharynx ca (%)	(CT)RT	chemo totaal	OS 3 jr	DFS 3 jr	lokaal controle	meta- stasen
Jeremic	53	19	RT	CDDP	27*		27*	67(5)
	53	17	RT+CDDP dagelijks	210	46		51	85(5)
	53	19	RT+Carboplatin dagelijks	mg/m ² Carbo	47		48	83(5)

Richtlijn: Hypofarynxcarcinoom (1.0)

				875 mg/m ²					
Brizel	60 56	17 23	HF HF+CDDP/5-FU 2 x in week 1 en 6; en adjuvant 2 x	CDDP 240 mg/m ² 5-FU 12 g/ m ²	34 55	41 61*	44 70*	18 27	
Wendt	140 130	UK UK	RT 13 fr 1.8 Gy 2 dd; 70.2 tot; rust d12-21 en 34-43 RT+CDDP/5-FU-LV; 3x	CDDP 180 mg/m ² 5-FU 4,2 g/ m ² en LV 1,2 g/ m ²	24 48*		17 36*	9 9	
Calais	113 109	0 (alleen oropharynx)	RT, 70 Gy, 35 fr RT+Carboplatin /5-FU, 3 x	Carbo 840 mg/ m ² 5-FU 7.2 g/ m ²	31 51*	20 42*	42 66*	11 11	
Jeremic	65 65	17 15	HF HF+CDDP dagelijks	CDDP 210 mg/m2	49(2);25(5) 68(2);46(5)*	25 (5) 46 (5)*	36 50*	DMFS: 57 (5) 86 (5) *	
Staar	127 113	28 23	HF-ACC-RT HF-ACC-RT+Carbo/5-FU 2x	Carbo 700 mg/ m ² 5-FU 6 g/ m ²		45 (1) 58 (1)*	58(1);45(2) 69(1);51(2)		
Adelstein	95 87 89	20 19.5 15.7	RT RT+CDDP (d1,22,43) RT+CDDP/5-FU(split) 3x (1x adjuvant)	CDDP 300 mg/ m ² CDDP 215 mg/m ² 5-FU 12 g/ m ²	23 37 * 27	33 51* 41		17.9 21.8 19.1	
Forastiere	173 172 173	0 (alleen larynx)	RT RT+CDDP (d1,22,43) Inductie-CT+RT	CDDP 300 mg/ m ² Nvt	75 (2);56(5) 74 (2);54 (5) 76 (2);55(5)	44 (2);27 (5) 61 (2);36 (5)* 52(2);38 (5)	58 (2) 80 (2)* 64 (2)	16 (2);22 (5)* 8 (2);12 (5) 9 (2); 15 (5)	
Denis (update Calais)	113 111	0 (alleen oropharynx)	RT, 70 Gy, 35 fr RT+Carboplatin /5-FU, 3 x	Carbo 840 mg/ m ² 5-FU 7.2 g/ m ²	16 (5) 22 (5)*	15 (5) 27 (5)*	25 (5) 48 (5)*	17 18	
Huguenin	112 112	24 25	HF-RT HF-RT+CDDP(wk1 en 5, 5 dagen)	CDDP 200 mg/ m ²	49(2.5);32(5) 59(2.5);46(5)	33 (2.5) 45 (2.5) *	42 (2.5);33 (5) 55 (2.5);51 (5)*	DMFS: 40 (5) 61 (5) *	

16. Tabel: Toxiciteit van (chemo)radiotherapie

Toxiciteit van (chemo)radiotherapie (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria
Annane J Clin Oncol 2004;22: 4893-4900	B	RCT	n=68 31 HBO 37 placebo	Exclusie: fractuur; radio-logisch bewijs van bot-resorptie ondergrens mandibula	Meer dan 2 mnd osteo-radionecrose mandibula. Optimale conservatieve therapie. Stratificatie voor ernst: groep < 20 mm botexpositie, geen fistel, geen indicatie chirurgie. Groep B > 20 mm botexpositie, fistel of chirurgie nodig
SP Hao Laryngo-scope 1999;109:1324-7	C	Prospectieve ptn serie	n=33 1993-1998		ORN
MR McKenzie Eur J Cancer B Oral Oncol 1993;29B: 201-7	C	Ptn serie	n=26		ORN
MM Curi Int J Oral Maxillofac Surg 2000;29:430-4.	C	retrospectieve ptn serie	n=18		Refractaire ORN

Deel 2

Bibliografische referentie	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/ vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Effectmaat
Annane J Clin Oncol 2004;22: 4893-4900	Hyperbare zuurstof Groep A 30x Groep B 30x preoperatief en 10x postoperatief	Placebo bestaande uit zuurstof en NO onder normale druk		Primaire eindpunt: herstel ORN na 1 jaar: 19.3% HBO vs 32.4% placebo n=55 geen herstel na 1 jaar: n=34 HBO en n=16 placebo Secundaire eindpunten: Tijd tot failure tijd tot pijnvermindering; mortaliteit. Tijd tot	RR 0.58 (CI 0.25-1.38) HR geen herstel HBO 1.33 (0.68-2.6); p=0.41 ns

				pijn-vermindering Failure dwz progressie van A naar B 14/25 HBO 12/29 placebo Chirurgie: 20 HBO 17/20 herstel na 2 ^e OK 22 placebo 20/22 herstel na 2 ^e OK	p=0.41
SP Hao Laryngo-scope 1999;109:1324-7	Sequesterec-tomie en HBO	Nvt		n=7 recidief tumor 20/26 ORN genezen (77%)	
MR McKenzie Eur J Cancer B Oral Oncol 1993;29B: 201-7	Allen HBO; 8-84x, gemiddeld 35x. 18/26 chirurgie 7/18 mandibulec-tomie 8/26 geen chirurgie	nvt		21/26 verbetering 13/26 volledige genezing ORN 18/26 herstel na een mediaan van 24 maanden	
MM Curi Int J Oral Maxillofac Surg 2000;29:430-4.	Chirurgie en HBO	Nvt		14/18 CR (78%)	

17. Tabel: Fractionering

Fractionering (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Referentie	Mate van bewijs	Studie-type	Patiëntenpopulatie/ inclusiecriteria	Alternatieve fractionering	Conventionele fractionering
Pignon, 2005	A1	Meta-analyse	Individuele patiëntendata: 15 RCT; n=6515; 17 vergelijkingen; n=7073 Alle tumorsites, behalve nasopharynx	HF met hogere totale dosis dan CF AF met identieke totale dosis als CF Extreme AF met verlaging totale dosis	Conventionele fractionering
Ontario Practice Guidelines Report 5-6c. nov.2000 met update okt,2002	A1?	Meta-analyse	n=11 RCT (12 vergelijkingen) Extreme AF met OTT < 4 weken of split n=8 Matige AF: n=4 EORTC 22851 (Horiot) CHART (Dische) EORTC 22811 (Bogaert) Jackson Overgaard (abstract) Hliniak (abstract; larynx) Dobrowsky (abstract)	AF	CF

			Bourhis (abstract) Fu (RTOG 9003) Denham (TROG91.01;abstract) Skladowski (CAIR)		
Ontario Practice Guidelines. Report 5-6b. Nov.2000 met update januari 2003.	A1?	Meta-analyse	N=7 RCT, waarvan slechts 2 trials bruikbaar: EORTC 22791 (Horiot 1992) RTOG 9003 (Fu) Andere trials: Alleen abstract (Datta, Cummings) Dosis HF te laag (RTOG 79-13;Marcial) Onvolledige rapportage, alleen CR gemeld (Sanchiz) Geen melding evenwichtige verdeling prognositsche factoren.	HF	CF
K.F.Fu IJROBP 2000	A2	RCT	n = 1073 K > 60%; gemiddeld 60 jaar (30-90jr) Stadium III/IV OC,OP, SGL Stadium II-IV tongbasis en HP Merendeel oropharynx, 60%. Hypopharynx n=141 (13%) 28% stadium III, 68% stadium IV 42% N0-N1 46% N2 12% N3	Hyperfractionering (HF): 2 dd 1.2 Gy, 81.6 Gy, 5 x per week, OTT = 7 weken Geaccelereerd met split (AFs): 2 dd 1.6 Gy, 67.2 Gy, 5 x per week, split na 38.4 Gy, spilt 2 weken, OTT= 6 weken Geaccelereerd concomitante boost (AFc): 1.8 Gy grote velden, laatste 12 dagen 1.5 Gy boostfractie als 2e dagfractie; 72 Gy; OTT = 6 weken	35 x 2 Gy, 5 x per week, OTT= 7 weken
Poulsen Radiother Oncol 2001	A2	RCT	n=343 ≤ 80 jaar;gemiddeld 62 jr (34-82jr) pcc, OC, OP, HP, L stadium III-IV T1=24, T2=76, T3 = 135, T4 = 108 N0 =107, N1 = 87, N2 = 114, N3 = 35 HP n=30 (8.7%)	2 dd 1.8 Gy, 9 fracties per week; 59.4 Gy; 24 dagen = 3.5 week	70 Gy/2 Gy/ 7 weken
Skladowski Radiother Oncol 2000	A2	RCT	n=100 ≤ 70 jaar pcc OC, OP, HP, SGL T2-T4, N0-N1	CAIR 7 fracties per week; 2 Gy;66 Gy T2; 70 Gy T3T4.	70 Gy/ 2 Gy/ 7 weken

			HP n=9 (9%) T2N0 17 T2N1 2 T3N0N1 47 T4N0N1 34	Later: 68 Gy/1.8 Gy en 72 Gy/1.8 Gy Boostvelden zaterdag en zondag.	
Overgaard. Lancet 2003;362:933-40	A2	RCT	n=1476 n=694 Dahanca 6 n=791 Dahanca 7 Dahanca 6 glottisch larynxca. Dahanca 7: SGL, pharynx (ook nasopharynx) en OC. Glottisch larynx 47% SGL 15%; pharynx 29%; OC 9% Stadium I 29% Stadium II 24.5% Stadium III 21% Stadium IV 25.5% N0 69%, N+31%	Geaccelereerde RT; 6 fracties per week 62 Gy T1 glottisch 66 Gy < 4 cm 68 Gy > 4 cm	Totaal dosis 62-68 Gy/ 2Gy/5x per week
Horiot Radiother Oncol 1997	A2	RCT	n = 512 alle tumorsites, behalve HP T2-T4; pcc ≤ 75 jaar OP 64% OC 16% Larynx 13.5% Overig 6.5% T2 168 T1 n=1 T3 200 T4 128, Tx 3 N0 213 N1 116 N2 93 N3 76	AF met split: 3 dd 1.6 Gy, 5 x per week, 8 dagen Split 12-14 dagen 3 dd 1.6 Gy, 27 fracties in 11 dagen 72 Gy, 45 fracties, OTT 5 weken	Conventionele fractionering: 70 Gy/ 1.8 of 2 Gy/ OTT 7-7.5 week.
Horiot Radiother Oncol 1992	A2	RCT	n=325 T2T3 oropharynx N0N1 ≤ 3 cm ≤ 75 jaar GEEN TONGBASIS T2N0 143 T2N1 69 T3N0 52 T3N1 61	Hyperfractionering 2 dd 1.15 Gy; 80.5 Gy; interval 4-6 uur	70 Gy/ 7 weken
Dische Radiother Oncol 1997	A2	RCT	n=918 alle sites exclusie T1N0 oc,op,hp,l oc 79/47 (14%) op 141/98 (26%) hp 53/34 (9%) l 254/170 (46%) T1 15/13 (3.5%) T2 237/175 (45%) T3 182/114 (32%) T4 118/63 (19%) N0 363/238 (66%)	3 dd 1.5 Gy, 54 Gy; 7 dagen per week; OTT 12 dagen; 6 uur interval n=552	66 Gy/2Gy/5x per week; 6.5 weken n=366

			N1 88/52 (15%) N2 70/53 (14%) N3 31/23 (6%)		
Jackson Radiother Oncol 1997	A2/B	RCT en deels niet in trial	n=82 in trial; n=74 buiten trial stadium III/IV 19-80jaar K > 60 OC, OP, HP, L In trial: T1 n=6 T2 n=21 T3 n=37 T4 n=18 N0N1 n= 43 N2 n=36 N3 n=3	2 dd 2 Gy; 66 Gy; 5 x per week; 6 uur interval; OTT 22-25 dagen. Modificatie n=10: 2Gy en 1.8 Gy; 62.8 Gy. Buiten trial: 60 Gy/2.4 Gy/OTT 5 weken	66 Gy; 2 Gy; 5 x per week; 6.5 week
Leborgne F. Int J Cancer 2000	B	ptn serie	N=1007 Exclusie vrouwen Exclusie T1 glottisch larynx CF 1974-1997; n=637 AF 1987-1997; n=370	AHF, 2 dd 1.6 Gy, 68 Gy; interval 4-6 uur	71.4 Gy/ 2.1 Gy OTT > 8 weken 39% OTT > 9 weken 22%
Garden AS. Head Neck 1996	B	Ptn serie	Hypopharynxca T1 n=19 T2 n= 63 N+ n=43	HF 60-79 Gy n=44	CF n=38
Garden AS. IJROBP 1995	B	Ptn. serie	n=236 n=120 larynx n= 70 HP n=22 Op n=24 glottisch larynx T1 n=5 T2 n=118 T3 n=93 T4 n=19 Tx n=1 N+ n=99	HF 2dd 1.2 Gy, 76.8 Gy; interval 4 uur. v.a. 1984 HF 2 dd 1.1 Gy , 55 Gy Boost 2 dd 1.2 Gy tot 76.6 Gy; 6 uur interval. v.a. 1988	Geen CF
Fein DA IJROBP 1993	B		n=99 T1-4 OP en HP	HF	CF
Allal IJROBP 2004	C		n=296 Alleen RT 67% RT + chemo 33% OP 52% HP 20% L 15% NP 7% OC 6% III/IV 77%	Concomitant boost met/zonder chemo. Mediaan 69.9Gy	invt
Tombolini Anticancer Res 2004	C		n=36 hypopharynxca. n=14 stadium III n=22 stadium IV		68-72 Gy
Slotman Acta Oncol 1994	C	Prospectieve ptn.serie	n=54 T3T4 Sinus piriformis	RT alleen CF of HF. Weigering ptn,	Chir. + p.o. RT

				inoperabel of contra-indicatie chir.	
Godballe Laryngoscope 2002	C	Opeenvolgende ptn.serie	n=110 hypopharynxca. Sinus piriformis 72% Postcricoid 18% Achterwand 10%. T1 15%, T2 26% T3 28%, T4 37% N0 27%, N1 33%, N2 26%, N3 14%	Prim. RT n=101 Palliatief n=7	Prim. Chir. n=2
Sewnaik A. Clin Otolaryngol Allied Sci 2005	C		N=893 Hypopharynxcarcinoom	Primaire RT	Chirurgie met/zonder p.o.RT
Mierlo Am J Clin Oncol 1995	C	ptn. serie	Sinus piriformiscarcinoom N=109	CF 40 Gy. Respons dan RT. Prim.RT bij weigering chir	Nonrespons op 40 Gy, chirurgie

Deel 2

Referentie	Lengte follow-up/ Studie-periode	Locoregionale controle Toxiciteit	Overleving	opmerkingen
Pignon, 2005	1970-1998 Mediaan 5.8 jaar	5 jaars locoregionale controle 7% absolute winst; significant (53 vs 46%). RR 0.82 (0.77-0.88); p < 0.0001 Geen verschil in soort alternatieve fractionering.	5 jaars OS, absolute significante winst 3% (39 vs 36%) RR 0.91 (0.86-0.97); p=0.003 HF meer winst dan AF (RR=0.78; RR 0.96)	Effect is leeftijdson-afhankelijk. Locale en regionale controle niet uitgesplitst Voor details chemotrials zie andere tabel.
Ontario Practice Guidelines Report 5-6c. nov.2000 met update okt,2002		Winst LRC in 6/11 trials. 4 van 6 matige acceleratie. Pooling van 7 trials (uitsluiten Denham, Overgaard, Dobrowsky, Bourhis) Significante winst: RR=0.86; p=0.035. Uitsluiten Skladowski (uitschieter): niet significante trend; RR=0.92;p=0.062 Acute toxiciteit toegenomen in AF-armen; mn als dagdosis ≥ 4 Gy Late toxiciteit toegenomen in 4 trials; mn snelle AF. Minder late tox. CHART en TROG. RTOG tijdelijk toename late tox.	Geen 2 jrs OS winst; RR 0.99. Niet alle trials meegewogen. Uitsluiten Skladowski (wel winst OS) RR=1.03	Stadium III/IV Aantal trials nog in abstractvorm; niet volledig meegewogen, waaronder Overgaard.
Ontario Practice Guidelines. Report 5-6b. Nov.2000 met update januari 2003.		EORTC absolute winst 19% 5 jaars (59 vs 40%). Grootste winst T3. RTOG 8.4% absolute winst 2 jaars.	Pooling data Stuschke: OR 0.48, p<0.0001. Maar methodologisch twijfelachtig; zie LRC.	Advies: adviseren AF ip HF. Ivm zorgen late tox En eigenlijk slechts 2 goede trials, zonder winst overleving. Tevens voorkeur AF uit

		<p>Pooling data door Stuschke: OR 0.35, $p < 0.0001$. Maar is ook gebaseerd op trial van Sanchiz met alleen resultaten CR-ptn. En LRC andere trial niet gemeld.</p> <p>Acute toxiciteit toegenomen. Late toxiciteit niet significant toegenomen. EORTC 22791 meer late tox., maar ns: G3 actuaireel 14 vs 27%, $p=0.37$.</p>		praktische overwegingen. Stadium III/IV voorkeur chemoradiatie; alternatief AF.
K.F.Fu IJROBP 2000	1991-1997 Mediaan 23 maanden In leven mediaan 42 maanden	<p>2 jaars locoregionale controle in%: CF/HF/AFs/AFc 46%/54.4%/47.5%/54.5% HF $p=0.045$ AFc $p=0.05$ AFs ns</p> <p>2jr lokaal recidief% 43.7/37.8/43/36.9 2 jr klier recidief % 32.1/26.6/30.8/33.3 2 jr M% 17.8/16.8/18/16.6</p> <p>Acute toxiciteit (mn mucositis) \geq Gr 3 35%/54.5%/50.4%/58.8% HF $p < 0.0001$ AFs $p=0.0002$ AFc $p < 0.0001$ Late toxiciteit \geq G3 26.8/28/27.6/37.2 Afc $p=0.011$. Bij f.u. van 6-24 mnd is late toxiciteit ns.</p>	<p>2 jrs DFS % 31.7/37.6 33.2/39.3 Trend HF en AFc: $p=0.067$ en $p=0.054$</p> <p>2 jrs OS% ns 46.1/54.5/ 46.2/50.9</p>	RTOG-trial Halsklierdissectie vooraf aan RT toegestaan bij lymfklier \geq 3 cm. 88% RT volgens protocol of geringe protocol-afwijkingen; 4.7% incomplete RT tgv progressie, overlijden, weigering ptn. Primaire eindpunt: 2 jaars locoregionale controle. Geen p-waarden lokaal recidief; lymfklierrecidief
Poulsen Radiother Oncol 2001	1991-1998 Mediaan 53 maanden (14-101 mnd)	<p>5 jrs LRC 52%/47%; ns; HR 0.85; $p=0.3$. Subgroepen: geen verschillen tumorsite stadium III/IV. CR 74 vs 73%</p> <p>Acute toxiciteit: G3 mucositis 94 vs 71% $p < 0.001$ Late toxiciteit: > G2 huid, subcutaan en larynx: gunstiger AF-arm > G3 ns Mucosa ns</p>	<p>5 jrs DFS 41/35% $p=0.323$; HR 0.87 5jrs DSS 46/40% $p=0.398$; HR 0.88 DSS significant beter OC 5 jrs. OS 37/30%.</p>	Weekdosis 16.2 Gy. Forse reductie totale dosis ivm zeer korte OTT; CHART-achtig. Stratificatie: stadium III favourable en unfavourable; stadium I favourable en unfavourable
Skladowski Radiother Oncol 2000	1993-1996 Mediaan 37 maanden	<p>3 jrs locale tumorcontrole 82 vs 37% $p < 0.001$; HR=0.23</p>	<p>3 jrs OS 78/32% $p < 0.0001$; HR = 0.35</p>	Pure acceleratie zonder dosisreductie. Ivm toxiciteit fractiedosis

		<p>Grootste winst T3 en T4 Locaal recidief 7%/44%; p=0.0001 CR tumor 88/69% CR hals 100/78%</p> <p>Acute toxiciteit Mucositis G4 62/26% Late toxiciteit G3 4-8% ns G4 bij fracties 2 Gy 22% G4 bij fracties 1.8 gy 0 %; totaal 10%.</p>		<p>verlaagd naar 1.8 Gy, totale dosis verhoogd naar 72 Gy. Beperkte N-status (N0-N1).</p> <p>Weekdosis 14 Gy te toxisch; weekdosis 12.6 Gy geen toename late tox.</p>
Overgaard. Lancet 2003;362:933-40	1992-1999	<p>5jrs LRC 70/60% 5jrs LRC (+chir) 75/66% LRC, OR = 0.66, p=0.0005 T-controle OR=0.60; p <0.0001 N-controle OR=0.87; p=0.42 T-failure 18/26% N-failure 5/7%</p> <p>Acute toxiciteit Confluerende mucosistis 53/33%; p<0.001 Late toxiciteit, ns; 5 jrs. Ernstige late tox. < 20%.</p>	<p>DSS significant beter; OR=0.71; p=0.01 OS ns OR=0.98</p>	<p>Met Nimorazol in Dahanca 7 trial. Veel N0 69%. Winst volledig toe te schrijven aan T-controle geen winst N-controle.</p> <p>2e randomisatie in Dahanca 7; wel of geen bloedtransfusie bij Hb < 8; ns</p> <p>Gunstige factoren LRC: T1T2, N0, WHO, AF</p>
Horiot Radiother Oncol 1997	Mediaan 4 jaar en 9 mnd. 1985-1995	<p>5 jaars LRC 59%/46% P = 0.02; HR=0.70 Subgroepen: Gunstige groep T2T3N0-N1 Geen significante winst , wel trend 4 jrs LRC 63/58% Ongunstige groep anyTN2N3; T4 anyN significante winst LRC 55/ 37%; p=0.03</p> <p>Acute toxiciteit Toegenomen in AF-arm Significant meer late tox. Fibrose ≥ G3 n=29/n=4 Neurologisch: neuropathie/radiatie-myelitis G3 mucosa 13%/5% Late toxiciteit met functieverlies 14% vs 4% 3 jrs vrij van late tox. 63% vs 85% N=17 dood tgv complicaties: 11/17 in AF-arm.</p>	<p>OS ns DSS trend p=0.06</p> <p>Multivariate analyse: LRC: T4 vs T1-3 OC/OP vs overig AF Survival: Man, WHO, T en N3</p>	<p>EORTC 22851 Geen hypopharynx-carcinoom Geen T1 Relatief veel N0 (43%). Interfractie-interval (te) kort 4.5 uur; meer late tox. Split Geen uitsplitsing lokaal en regionaal.</p>

Horiot Radiother Oncol 1992	Gemiddelde f.u. > 200 weken 1980-1987	5 jrs LRC overall 47% 5 jrs locale controle 59 vs 40% Subgroepen T3N0 p=0.03 T3N1 p=0.01 T3 p=0.001 T2 p=0.67 5jrs regionale controle N0 93%; N1 90% Multivariate analyse LRC: T en fractionering. Acute toxiciteit G3 66.5 / 49% Late tox. ns	Trend survival winst p=0.08 Multivariate analyse: performance en N-status.	EORTC22791 Alleen oropharynx, behalve tongbasis. Geen winst T2 Geen winst regionaal.
Dische Radiother Oncol 1997	1990-1995	Geen significante verschillen in LRC. LRC HR=0.96;p=0.7 T-recidief HR=0.88;p=0.212 N-recidief HR=1.06;p=0.629 Subgroepen trends (ns): Jonger beter met CHART Slecht gedifferentieerd beter met CF Larynx: trend hogere T-stadia meer effect van CHART Acute tox.: mucositis G3 73% vs 43% Late tox.: minder ernstig met CHART	OS niet significant;HR=1.05p=0.619.	CHART; randomisatie 3:2. Ondanks forse dosisreductie geen verschil LRC. CHART meer effect of dan op N.
Jackson Radiother Oncol 1997	1991-1995.	CR 85% ns 71% LRC iets beter in AF-arm; ns Acute mucositis G3G4 67.5% vs 20%; p=0.00005 Late toxiciteit voor n=60: G3G4 n=15 vs n=13 G4 n=8 vs n=2; p=0.10 n=2 chirurgie ivm tox. Salvage chirurgie: n=22 rest of recidieftumor n=5 electieve HKD bij CR van tumor	Locoregionale recidievrije overleving ns p=0.51 DSS ns; p=0.98	Gestopt ivm persisteren acute toxiciteit en meer late tox. G4.
Leborgne F. Int J Cancer 2000	1974-1997	10 jrs LC 37% vs 56% Multivariate analyse: T, fractionering, OTT Acute tox. AHF iets meer. Late tox. =	10 jrs. Ziekte specifieke DFS 25 vs 30%	Absolute winst LC 19% en absolute winst OS 5%. Maar in CF heel erg lange OTT.
Garden AS. Head Neck 1996	1976-1992	2jaars locale controle T1 89% T2 77%:	2 jaars OS 72% 5 jaars OS 52%	Zonodige HKD (23/43 met N+)

		HF T2 86% CF T2 60%. HF significant beter voor T2 p=0.004		
Garden AS. IJROBP 1995	v.a. 1984	2 jrs LC 75% 2 jrs LC + salvage 85% Overall LC T2 85% Overall geselecteerde T3 69% Acute tox.: Confluerend mucositis voor en na 1988: 52 vs 37%;p=0.02 Late tox.: persisterende mucositis:14 vs 4%	2 jrs OS 70% Trend T3 v.a.1988 slechter dan voor 1988: 67%/76%;p=0.13	Verlenging interfractie-interval geen invloed op LC; wel minder acute en late tox. Deels met inductiechemo.
Fein DA IJROBP 1993	1964-1990	2 jaars LC T1 100% T2 92 vs 67% T3 80 vs 43% T4 50 vs 17%		Multivariate analyse fractionering (HF;p=0.001), T, site
Allal IJROBP 2004	1991-2001	5 jrs LRC 72% G3G4 acute tox. 77% G3G4 late tox.14% (bot/kbnecrose)	5 jrs DFS 61%	Concomitant boost voor alle stadia, behalve meest gunstige stadia.
Tombolini Anticancer Res 2004			5 jrs OS 15.6% 5 jrs DFS 28.1% Stadium III 33% , Stadium IV 5% DSS N0 75% DSS N+ 12.5%	Heel erg kleine serie Slechte resultaten RT n stadium IV en N+
Slotman Acta Oncol 1994	1967-1990	Locale controle 64% (RT) vs 97% (chir+RT) Geen verschil regionale controle	ns	Prim. RT tgv negatieve selectie Beste resultaat HF en > 70 Gy.
Godballe Laryngoscope 2002		71/101 recidief	5jrs en 10 jrs OS 16% en 7% DSS 28 en 23%. DSS RT 31 en 26% Recidief vrije oveleving 17%	Heel erg slechte resultaten RT Fractionering; dosis?
Sewnaik A. Clin Otolaryngol Allied Sci 2005	1985-1994		5jr OS 26% Curatieve intentie: 5 jrs OS 32% 5 jrs DFS: Chir.RT 47% Chir. 41% RT 37%	Nationale survey Nederlandse ptn. Tot 1994. Geen alternatieve fractionerin geen chemoRT
Mierlo Am J Clin Oncol 1995	1973-1984	LRRFS beste in RT/chir.groep. Stadium I/II redelijk resultaat	LR relapse free survival 60%; OS 40% voor chir/RT groep en prim.RT stadium I/II	N-stadium belangrijkste prognosticum

		met RT: 19/21 prim.RT. LRRFS 60% 5 jrs.	
--	--	---	--

18. Tabel: Chemoradiatie

Chemoradiatie (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Referentie	Mate van bewijs	Studie-type	Patiëntenpopulatie inclusiecriteria	Chemoradiatie	RT
Pignon Cancer Radiotherapie 2005	A1	Meta-analyse	Individuele ptn.data: >16.000 ptn. n=63 trials chemoradiatie 1965-1993 <ul style="list-style-type: none"> • neoadjuvant n=31; n=5269 • concurrent n=26;n=3737 • adjuvant n=8;n=1854 n=24 trials 1994-2000 larynxpreservatie (inductiechemo); 3 RCT; n=602 nasopharynxca; 11 RCT met 2722 ptn alternatieve fractionering 15 RCT met 6515 ptn	Concomitant chemoRT totaal 50 RCT	Primair of postoperatief
Staar IJROBP 2001	A2	RCT	n=240 stadium III/IV; irresectabel OP n=178; HP n=62 T1T2 n=6; 3% T3 n=39 T4 n=193 N0N1 n=37;16% N2 n=176 N3 n=25 Gemiddeld 57 jaar (28-73)	5 FU 600 mg/m ² Carbo 70 mg/m ² Week 1 en 5 AF, concomitant boost	AF, concomitant boost; 69.9 Gy; laatste 2.5 week 1.8/1.5 Gy. OTT 5.5 week.
Jeremic J Clin Oncol 2000	A2	RCT	n=130 stadium III/IV; resectabiliteit niet vermeld >18 jaar; 39-70 jaar OC n=27, OP n=48, HP n=21, NP n=12, L n=22	Dagelijks lage dosis cisplatinum; 6 mg/m ² HF Interval fracties 4.5-5 uur n=35 5.5 tot 6 uur	HF 2 dd 1.1 Gy, 77 Gy, 7 weken, zonodig split Interval fracties < 5 uur n=30 >5.5 uur n=35

			T1 n=35, T2 n=27, T3 n=54, T4 n=23 N0 n=26, N1 n=27, N2 n=54, N3 n=23	n=30	
Budach J Clin Oncol 2005	A2	RCT	n=384 stadium III/IV (6%/94%), irresectabel K > 70% 18-70 jaar OC n=32, OP n=228, HP n=124 T1 n=6, T2 n=29, T3 n=29, T4 n=275 (71.6%) N0 n=20, N1 n=35, N2 n=272, N3 n=57.	C-HART 5 FU 600mg/m ² in week 1, dag 1-5 MMC 10mg/m ² dag 5 en 36 HART: 15 x 2 Gy, 3 weken; daarna 2 dd 1.4 Gy; cumulatief 70.6Gy; OTT 6 weken.	HART Hyperfractionated accelerated RT: 14Gy/2Gy Daarna 2 dd 1.4 Gy, cumulatief 77.6 Gy. OTT 6 weken, 40 dagen

Deel 2

Referentie	Studie-periode lengte f.u.	Locoregionale controle Toxiciteit	Overleving	Opmerkingen
Pignon Cancer Radiotherpie 2005	Mediaan 5.9 jaar	Larynxpreservatie trials: Significant verschil locoregionaal recidief ten nadele van inductiechemo/RT arm: 35 vs 20%. In chirurgiearm meer M en secundaire tumoren: 38 vs 54% 5 jaars larynxpreservatie 67%.	Alle vormen van chemotherapie: 5jrs OS absolute winst van 5%; RR 0.88 Concurrent 5 jrs OS winst van 8%. Neoadjuvant geen significante OS winst, behalve voor 5FU en cisplatinum. Adjuvant geen OS winst. Larynxpreservatie trials: 5 jrs OS 39 vs 45% ns 5 jrs DFS 34 vs 40%, ns.	Leeftijd: > 70 jaar geen winst meer van toevoegen chemo. Geen verschil binnen chemoRT tussen postoperatief, conventionele fractionering of HF: RR 0.8;0.83;0.73 Geen verschil mono of polychemotherapie Platinumhoudend significant beter tov overige chemotherapie RR 0.75 vs RR 0.86; p <0. Larynxpreservatie-trials met inductie-chemotherapie vertonen geen overlevings-verschillen, maar wel trend ten nadele van chemo-arm.
Staar IJROBP 2001	Mediaan 22.3 mnd (6-53 mnd)	CR 40/34% ns PR 52/54% ns 2 jrs LRC 51/45%, p=0.138 Subgroep OP p=0.07 HP p=0.96 Acute toxiciteit	2jrs OS 48 vs 39%, ns, p=0.11 2 jrs survival met locale controle 38 vs 32%, p=0.05 Subgroep OP 1 jrs survival + LC 60/40%, p=0.009	Vergevorderde stadia;irresectabel. Groot cohort HP. HP geen winst LRC en geen survival winst. OP trend. Geen verschil AF-schema beide armen. Toxisch.

		<p>G3G4 mucositis 68 vs 52%, p=0.01 G5 n=5 (n=2 chemoRT, n=3 RT; bloeding tumor, cardiaal, pneumonie)</p> <p>Late toxiciteit Slikproblemen of sondevoeding 51/25%, p=0.02 19/64 lange overlevers sondeafhankelijk (30%)</p>	<p>OS 68/57% p=0.047</p> <p>HP ns</p>	<p>2e randomisatie wel/geen G-CSF. In G-CSF arm significant slechtere LRC in RT alleen arm.</p> <p>QOL analyse Slechte prognostische factoren: tumorvolume, laag Hb en G-CSF</p>
Jeremic J Clin Oncol 2000	1991-1993 Mediaan 79 maanden voor overlevers	<p>CR n=49 vs n=31 p=0.002</p> <p>Acute niet-haematologische tox. Geen verschil wel/geen split Mucositis 42 vs 49% ns.</p> <p>Late tox. ns</p>	<p>5 jrs OS 46 vs 25% p=0.0075 2 jrs OS 68 vs 49%</p> <p>5 jrs PFS 46 vs 25%, p=0.0068 5 jrs LRPFS 50 vs 30% p=0.041 5 jrs DMFS 86 vs 57% p=0.0013</p>	<p>Geen geplande HKD. Ook reductie M-risico</p>
Budach J Clin Oncol 2005	1995-1999	<p>5 jrs LRC Intention to treat: 49.9 vs 53.7%, p=0.01</p> <p>Acute toxiciteit G3G4 mucositis 65.7 vs 75.7% p=0.045 G3G4 desquamatie 29.6 vs 46.3% p=0.002 Overig ns</p> <p>Late toxiciteit: Max.score ns 5 jrs cumulatief Osteoradionecrose: 6 vs.5.1% Plexopathie (tijdelijk) 3 vs 3.8%</p> <p>Secundaire tumoren: 5.2% (n=20) 5 jrs; ns</p>	<p>5 jrs OS Intention to treat: 28.6 vs 23.7%, p=0.023; absoluut verschil 4.9%</p> <p>5 jrs.PFS 29.3 vs 26.6%, p=0.009</p> <p>5 jrs FFM ns 51.9 vs 54.7%</p> <p>Dood tijdens RT: n=1/n=5: tumorprogressie cardiaal longembolie</p>	<p>ARO95-06 Hele slechte ptn groep. Relatief veel HP. MMC en 5FU. Aangepast RT schema chemo-arm. Meer acute tox in RT-alleen arm (HART).</p> <p>Multivariate OS: N-status, differentiatie-graad. PFS: N-status LRC/FFM: N0 vs N3 Therapie onafh. Voor LRC, PFS en OS</p>

19. Tabel: Fysiotherapie bij halsklierdissectie

Fysiotherapie bij halsklierdissectie (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)
Zilkens J, et al. 1976;	C	cohort	32	Radicale halsklierdissectie	--	-actieve en passieve range of motion -spierversterkend oefeningen -ontspanningsoefeningen -balspelen
Johnson EW, 1978;	C	cohort	16		--	-infrarood -spier versterkende oefeningen -actieve range of motion -stretching
Fialka V et al. 1988;.	C	Cohort	18	Radicale halsklierdissectie	--	elektrotherapie -massage nek schouder -oefentherapie niet nader gespecificeerd
Radtke J et al. 1992;.	C	Cohort	45	Halsklierdissectie	--	Fysiotherapie (niet nader gespecificeerd)
Salerno G et al. 2002;.	B	Cohort	60	Halsklier dissectie met sparen van n accessorius	Laryngectomie en haslklier dissectie	Oefentherapie (n=30) 3 x per week Totaal aantal behandelingen onbekend Behandelperiode gemiddeld 97 dagen
McNeely M, et al. 2004;	B	Cohort	20	Halsklierdissectie	1)tumor-resectie met halsklier-dissectie. 2) schouder-dysfunctie t.g.v. N. Acces-soriuslet-sel en trapezius-dysfunctie 3) Karnofsky score <60% 4)geen recidief tumor, 5)M0	-Warming-up:5-10 minuten.. -Progessief weerstands-trainingsprogramma: herhalingsfactor per oefening en per serie verhogen; toename van de weerstand. -12 weken, 3x per week 33-35 behandelingen -(n=10)

Deel 2

Bibliografische referentie	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomst-maten	Effectmaat	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Zilkens J, et al. 1976;	--		-pijn -abductie -anteflexie -exorotatie follow-up:?	-afname pijn -verbetering van de abductie -verbetering anteflexie		Alleen beschrijvende uitkomst
Johnson EW, 1978;	--	2 jaar	-pijn -armfunctie -mobiliteit -algemeen welbevinden	-afname vd pijn -armfunctie verbeterd -mobiliteit neemt toe		Alleen beschrijvende uitkomst

				-welbevinden verbeterd		
Fialka V et al. 1988;.	--	4 maanden	-abductie -stand vd scapula -scapula wervelkolom afstand -pijn	-afname pijn -afname van de scapula wervelkolom afstand met gem. 5 mm		
Radtko J et al. 1992;.	--	3-14 maanden	-anteflexie -abductie -scapula wervelkolom afstand	verbetering van de abductie met $\pm 15^\circ$ -afname van de scapula wervelkolom afstand met gem 30%		
Salerno G et al. 2002;.	Geen oefentherapie (n=30)		Gemodificeerde Constant Score (bereik 0-85) Een hogere score betekent een beter functioneren	Gemiddelde score interventie groep 77.4 en van de controle groep 56.2		Voor behandeling geen verschillen tussen de groepen
McNeely M, et al. 2004;.	-Warming-up:5-10 minuten. -Actieve en passieve range of motion oefeningen. -Stretching exercises. -Strengthening exercises met elastic resistance band zonder weerstandstoename. (n=10)	week 12	-Active ROM (fl/abd/exo) -Passive ROM (flex/abd/exo/endo/hor.abd) -SPADI (bereik 0-100) Een hogere score betekent slechter functioneren -FACT-H&N physical (0-28) social (0-28) emotional (0-24) functional (0-28) head neck concerns (0-44) -Gebruik pijnmedicatie -ROM: baseline, week 6 en week 12 -SPADI: baseline en week 12 -FACT-H&N: baseline en week 12	-Toename actieve exo in interventie-groep -Lagere SPADI overall score (=beter) in interventie-groep -significante afname van pijn ($p=.038$) in interventie-groep		Pilotstudie

20. Tabel: Voeding en dieettherapie

Voeding en dieettherapie (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)
van Bokhorst-De van der Schuer MA et al. . Clin Nutr 2000; 19(6):437-444	B	RCT	tot. 49 geïnccludeerd; 31 over aan eind van de studie <i>groep 1:</i> n=11, <i>groep 2:</i> n=10, <i>groep 3:</i> n=10	st. III en IV tumoren <i>groep 1:</i> - 7 M, 4 F - lftd: gem. 56.6 (42-76); - sites: 4 mondholte, 2 hypofarynx, 2 orofarynx, 3 larynx <i>groep 2:</i> - 3 M, 7 F - lftd: gem. 58.6 (43-69) - sites: 1 mondholte, 3 hypofarynx, 3 orofarynx, 2 larynx, 1 geen tumor <i>groep 3:</i> - 6 M, 4 F - lftd: gem. 61.4 (43-83) - sites: 0 mondholte, 1 hypofarynx, 6 orofarynx, 2 larynx, 1 overige	ernstige ondervoeding (>10% in 6 mnd), chirurgie	groep 3: pre-OK bijvoeding met arginineverrijkte SV
Isenring EA et al. Br J Cancer 2004; 91(3):447-452	B	RCT	tot. 60 geïnccludeerd, 54 over aan eind v.d. studie <i>groep 1:</i> n=29, <i>groep 2:</i> n=31	<i>groep 1:</i> - M:F = 24:5 - lftd: gem. 60.6 ± 15.6 - %gew. verlies voor studie: 2.6 (0-20.0) <i>groep 2:</i> - M:F = 27:4 - lftd: gem. 63.3 ± 12.5 - %gew. verlies voor studie: 3.6 (0-12.6) - sites: 15% speekselkieren, 13% oesofagus, 13% hals, 10% mond, 8%	poliklin. pt. die tenminste 20 Gy RT op HH-gebied ondergaan	regelmatige en intensieve dieetbegeleiding, gedurende 12 weken

				stembanden, 29% overige		
--	--	--	--	----------------------------	--	--

Deel 2

Bibliografische referentie	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
van Bokhorst-De van der Schuer MA et al. . Clin Nutr 2000; 19(6):437-444	groep 1: geen pre-OK bijvoeding groep 2: pre-OK bijvoeding met standaard SV	6 mnd. na chirurgie	QoL		
Isenring EA et al. Br J Cancer 2004; 91(3):447-452	reguliere zorg (minder aandacht voor voedingstoestand, geen individueel dieetadvies en minder follow-up)	12 weken	gewichtsverloop, lichaamsamenstelling, voedingstoestand (PG-SGA), algemene QoL en functionele capaciteit	Wesley Research Institute, Abbott, Australasia, Mead Johnson	

21. Tabel: Sondevoeding tijdens RT

Sondevoeding tijdens RT (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria
Fietkau R et al. Fietkau R et al. Cancer Res 1991; 121:269-282.	B	in 1 ^e instantie RCT, vervolgens observationeel	tot. 212 geincludeerd, 181 geanalyseerd <i>groep 1: n=47</i> <i>groep 2: n=134</i>	- st. I-IV tumoren (51% st. IV) - lftd: gem. 54.9 (22-79), mediaan 54.8 - M: 85%, F: 15% - sites: 18% larynx, 14% hypofarynx, 28% orofarynx, 4% nasofarynx, 26% mondholte, 4% unknown primary, 11% overige	maligne HH-tumor, waarvoor RT

Deel 2

Bibliografische referentie	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomst maten	Overige opmerkingen
Fietkau R et al. Fietkau R et al.	<i>groep 1:</i> PEG-plaatsing	<i>groep 2:</i> geen PEG;	24 weken	antropometrische waarden (o.a. gewicht,	kort na inclusie wilden

Cancer Res 1991 ; 121:269-282.	voorafgaand aan/aan begin van RT NB: pt. werden beoordeeld op voedingstoestand: - slechte voedingstoestand à groep 1 - goede voedingstoestand à groep 2 - matige voedingstoestand à gerandomiseerd voor groep 1 of 2	alleen orale voeding		triceps huidplooi, bovenarmspiromtrek), labwaarden (prealbumine, cholinesterase, retinolbinding protein), QoL	collega-artsen meer PEG's plaatsen vanwege de goede resultaten met PEG; studie verder voortgezet als observationale studie
---	---	-------------------------	--	---	--

22. Tabel: Immunonutritie

Immunonutritie (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria
Snyderman CH et al. Laryngoscope 1999 ; 109(6):915-921	B	RCT	tot. 136 geincluudeerd; 129 over aan eind v.d. studie; <i>groep 1+2:</i> n=82, <i>groep</i> <i>3+4:</i> n=47	T1-T4 tumoren <i>groep 1+2:</i> - lftd: gem. 63 ± 9.8; - M:F = 3.3 : 1 - sites: 43% mondholte, 12% farynx, 38% larynx, 7% overige - pre-OK gewichtsverlies: 3.6 ± 4.6 kg <i>groep 3+4:</i> - lftd: gem. 61± 11.7 - M:F = 2.1 : 1 - sites: 34% mondholte, 21% farynx, 38% larynx, 6% overige - pre-OK gewichtsverlies: 5.2 ± 9.9 kg	Inclusiecriteria: pt. met stadium II-IV pcc van mondholte, pharynx, larynx die curatieve chir. ondergaan en post-OK SV nodig hebben Exclusiecriteria: o.a. immuunstoornis of gebruik immunosuppressiva
Riso S et al. Clin Nutr 2000 ; 19(6):407-412	B	RCT	n=44 <i>groep 1:</i> n=23, <i>groep 2:</i> n=21	st. I-IV tumoren <i>groep 1:</i> - lftd: gem. 60.8 ± 9.1 - M:21, F:2 - ≥10%	Inclusiecriteria: tumoren in oral cavity, pharynx, larynx Exclusiecriteria: ernstige

				gew.verlies: 6 - sites: 10 larynx, 7 mondholte, 6 farynx <i>groep 2:</i> - lftd: gem. 63.2 ± 5.7 - M:18, F:3 - ≥10% gew.verlies: 7 - sites: 7 larynx, 5 mondholte, 9 farynx	nierf.stoornis, leverf. stoornis, autoimmuunziekte, IADM, chron. infecties
--	--	--	--	--	--

Deel 2

Bibliografische referentie	Interventie (incl. duur, dosering)	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Snyderman CH et al. Laryngoscope 1999 ; 109(6):915-921	groep 1: pre- en post-OK Impact groep 2: post-OK Impact	groep 3: pre- en post-OK standaard SV groep 4: post-OK standaard SV	benodigde duur SV	gew.veranderingen, labwaarden (tot. eiwit, albumine, prealbumine, transferrine, Hb, tot. lymfocytenaantal), tolerantie SV, infecties en wondcomplicaties, opnameduur		probl. met inclusie in groep 1 en 3; alleen gerandomiseerd in groep 2 en 4
Riso S et al. Clin Nutr 2000 ; 19(6):407-412	groep 1: arginine-verrijkte SV post-OK	groep 2: standaard sondevoeding post-OK	tot ontslag	immuunfunctie, opnameduur, postoperatieve infecties en wondcomplicaties		

23. Tabel: Orale voeding tijdens RT

Orale voeding tijdens RT (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie (incl. duur, dosering)
Ravasco P et al. Head Neck 2005 ; 27(8):659-668.	A2	RCT	n=75 <i>groep 1:</i> n=25 <i>groep 2:</i> n=25 <i>groep 3:</i> n=25	- lftd: gem. 60 ± 11 (36-79) - M:60, F:15 -sites: tongbasis, nasofarynx, orofarynx, larynx - st. I/II: n= 30 -st. III/IV: n= 45 - preoperatieve RT, na eerdere chemotherapie	Inclusiecriteria: RT met 70Gy (35 fr.) Exclusiecriteria: nierfunctiestoorn. DM	groep 1: dieetadviezen met gewone voeding groep 2: gewone voeding en 2 pakjes aanvullende drinkvoeding p/d

Isenring EA et al. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. Br J Cancer 2004 ; 91(3):447-452	B	RCT	tot. 60 geïncludeerd, 54 over aan eind v.d. studie <i>groep 1:</i> n=29, <i>groep 2:</i> n=31	<i>groep 1:</i> - M:F = 24:5 - lftd: gem. 60.6 ± 15.6 - %gew. verlies voor studie: 2.6 (0-20.0) <i>groep 2:</i> - M:F = 27:4 - lftd: gem. 63.3 ± 12.5 - %gew. verlies voor studie: 3.6 (0-12.6) - sites: 15% speekselkieren, 13% oesofagus, 13% hals, 10% mond, 8% stembanden, 29% overige	poliklin. pt. die tenminste 20 Gy RT op HH-gebied ondergaan	regelmatige en intensieve dieetbegeleiding, gedurende 12 weken
Macia et al. Nutritional evaluation and dietetic care in cancer patients with radiotherapy: prospective study. Nutrition 1991 ;7:205-209.	B	RCT	44 hoofd-halspatiënten <i>groep 1:</i> n=31 <i>groep 2:</i> n=13	<i>groep 1:</i> - sites: 5 larynx, 3 mondholte, 2 farynx, 2 meta's, 1 speekselklier <i>groep 2:</i> - sites: 20 larynx, 2 mondholte, 8 farynx, 1 speeksel klier	Inclusiecriteria: HH-pt. met RT Exclusiecriteria: Karnofsky score < 50, dieet i.v.m. DM of hyperchol.	dieetbegeleiding tijdens RT

Deel 2

Bibliografische referentie	Controle/vergelijking (incl. duur, dosering)	Lengte follow-up	Uitkomstmaten	Bronnen financiering	Overige opmerkingen
Ravasco P et al. Head Neck 2005 ; 27(8):659-668.	groep 3: eten naar wens	3 mnd. na RT	orale inname, voedingstoestand, (PG-SGA), symptoomafh. morbiditeit, QoL		
Isenring EA et al. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. Br J	reguliere zorg (minder aandacht voor voedingstoestand, geen individueel dieetadvies en minder follow-up)	12 weken	gewichtsverloop, lichaamsamenstelling, voedingstoestand (PG-SGA), algemene QoL en functionele capaciteit	Wesley Research Institute, Abbott, Australasia, Mead Johnson	

Cancer 2004 ; 91(3):447-452					
Macia et al. Nutritional evaluation and dietetic care in cancer patients with radiotherapy: prospective study. Nutrition 1991 ;7:205-209.	eten naar wens tijdens RT	2 jaar	antropometrische waarden (o.a. gewicht, BMI, tricepshuidploo, bovenarmspieromtrek, labwaarden (o.a. tot. lymfocytenaantal, albumine, prealbumine, totaal eiwit)		naast HH-onco-pt. ook pt. met borstkanker en adominale kanker geincludeerd

24. Tabel: rol van halsklierdissectie na (chemo) RT

De rol van een (geplande) halsklierdissectie voor of na (chemo)RT mbt regionale controle (Onderstaande tabel is in 2 gedeelten weergegeven.)

Deel 1

Referentie	Studie-type	Aantal patiënten	Patiëntenkenmerken	Therapie
Liauw JCO 2006;24:1421-7	C	5501990-2002	Allen N+OP n=338HP n=84LX n=69? n=44Multipel n=15N1 n=98N2a n=52N2b n=175N2c n=130N3 n=95	(chemo)RTCF n=104HF n=427Neoadjuvant/Concurrent chemo n=133Geplande HKD n=341; n=55 bilateraal.HKD niet mogelijk ivm irresectabel en/ofInoperabel of progressie T: n=48
Hanna Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:861-7	C	127	III/IV 91%N+ n=83=65%OP n=58LX n=36HP n=20OC n=10Overig n=3Gemiddelde f.u. 36 mnd.	ChemoRTHKD bij restklieren
Grabenbauer Radiother Oncol 2003;66:57-63	B	1421987-1997	III n=16IVa n=113IVb n=13HP n=64OP n=57OC n=21Mediane f.u. 37 mnd.	ChemoRT platinumhoudend60-70 GyGeplande HKD
Sandhu IJROBP 2005;62:S371	C	321999-2005		ChemoRTGeplande HKD
Robbins Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;31:965-9	C/B	2401993-2000	III/IV OP n=106HP n=43LX n=52OC n=22Overig n=17Mediane f.u. 58 mnd.T1-2 n=21T3 n=113T4 n=106N0 n=69N1 n=41N2 n=99N3 n=31	RADPLATInitiëel geplande HKD bij N2N3Later alleen HKD bij restlymfklieren; 2 mnd na RT(M)RND n=12SND n=65SSND level II/III n=7
Richards IJROBP2005;S378	C	162002-2004	N1 n=2N2a n=3N2b n=8N2c n=2N3 n=1	IMRTGeplande HKDSelectief n=14MRND n=2
Lavertu Head Neck 1997;19:559-66	C (A2)	100	Deelnemers aan fase III trial RT vs chemoRTN0-N3	RT of chemoRTGeplande HKD bij N2N3Therapeutisch HKD bij persisterende LN

Deel 2

Referentie	Regionale controle	T-controle overleving	Opmerkingen; conclusie en advies
Liauw JCO 2006;24:1421-7	P.A. van 383/396 preparaten bij 325 ptn.: pN0 67%;pN1 19%≥ 2	5 jrs CSS en geen HKD:63%; indien uitsluiten HKD	CT-evaluatie hals 1995-2002; blinde

	LN+ 14%5 jrs regionale controle:Met HKD 94%:pN1 92%; pN2b/2c 77%Zonder HKD 85%; 96% na uitsluiten ptn. die geen HKD konden ondergaan (die groep 49% 5 jrs regionale controle)Radiologisch CR hals n=61:Geen HKD n=32; 5jrs controle 97%Wel HKD n=29; 5 jrs controle 98%	onmogelijk CSS 75% vs 18%5 jrs CSS wel HKD 72%pN0 85%pN+ 56%:pN1 67%; pN2 41%	retrospectieve review n=211. Radiologisch N0: alle LN , 1.5 cm en focale afwijkingen.Sens 96%Spec 24%npv 94%ppv 24%
Hanna Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:861-7	3 jrs regionale controle (inclusief HKD) bij N+: 76/83=92%cCR n=57=69%cCR per N-stadium significant verschillend (p<0.001):N1 93%N2 62%N3 47%	3 jrs LC 89% (+ salvage)cCR tumor 86%orgaan-preservatie 80%3 jrs DSS 72%3 jrs OS 57%	G3G4 mucositis 33%Toxische doden n=2
Grabenbauer Radiother Oncol 2003;66:57-63	n=97 CR van tumor; indicatie HKDHKD n=56 en geen HKD n=41 (weigering ptn.)pN+ 13/56=23%; per cN-stadium:cN0 pN+ 2/22=9%cN1 pN+ 2/10 =10%cN2a/b pN+ 2/10=10%cN2cN3 pN+ 7/14=50%	5 jrs OS met/zonder HKD 44 vs 42%5 jrs DFS met/zonder HKD 55 vs 47% ns p=0.9	Meer subjectieve late G3G4 toxiciteit na HKD: pijn, dysfagie en heesheid.
Sandhu IJROBP 2005;62:S371	pN0 n=25=78%pN+ n=7=22%		Klinisch CR allen pN0Geen correlatie lymfklier grootte en P.A.Geen pN+ buiten N+ op CT
Robbins Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;31:965-9	Regionale controle 89% Regionaal recidief als eerste recidief: 11/240=4.6%HKD n=84 (22 bilateraal)pN0 n=50/84=60%pN+ n=34/84=40%:een level N+ n=11; 35%twee levels N+ n=12; 35%≥ 3 levels N+ n=8; 24%Risico recidief:pN+ 28%pN0 8%Hoogste recidief% en slechtste regionale controle in groep waar indicatie was voor (M)RND; is dus slechtste groep.	5 jrs OS pN+ 6%pN0 39% p <0.01(M)RND significant slechtere OS p=0.04	pN+ is meest significante onafhankelijke factor met negatieve invloed op OS; RR = 1.9 Selectieve HKD is oncologisch verantwoord.
Richards IJROBP2005;S378	pN+ n=7 = 44%		Totaal n=34 IMRT. Indicatie geplande HKD: lymfklier pre-RT≥ 2.5 cm

Lavertu Head Neck 1997;19:559-66	Klinisch CR van hals:cN1 - cCR hals 14/18 =78% cN2N3 - cCR hals 30/53 =56.6% Geplande HKD bij initiëel N2N3 en cCR:18/30 HKD; pN+ 4/18=22% 12/30 geen HKD; recidief 3/12=25% Therapeutisch HKD na initiëel N2N3 en geen cCR:17/23 HKD; pN+ 8/17=47%	DSS wordt niet beïnvloed door wel/geen HKD DSS significant slechter (p=0.03) in geval van pN+	Regionale controle significant (p=0.05) beter na HKD; geen invloed op DSS. Advies: altijd geplande HKD bij initiëel N2N3 en bij restklier na initiëel N1.
-------------------------------------	--	--	---

Notities

De kwaliteit van de wetenschappelijke bewijsvoering wordt aangegeven in bewijsklassen:

Bewijsklasse I	berust op wetenschappelijke gegevens uit gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek;
Bewijsklasse II	is gebaseerd op case-control of cohortonderzoeken.

In alle andere gevallen baseren wij onze mening op de beschikbare literatuur, hoofdzakelijk bestaande uit meestal retrospectief ongecontroleerd onderzoek, en onze eigen ervaring.

Aanbevelingen zijn gebaseerd op literatuur, hiervoor is de GRADE methodiek gehanteerd.

- Doen: de interventie doet duidelijk meer goed dan kwaad
- Misschien doen: er is belangrijke wisselwerking tussen de voor- en nadelen
- Misschien niet doen: het is niet duidelijk of de interventie meer goed dan kwaad doet
- Niet doen: de interventie doet duidelijk niet meer goed dan kwaad

Aandachtspunten zijn gebaseerd op de mening van de experts.

GRADE staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. De GRADE methodiek is ontwikkeld door een commissie binnen The Cochrane Collaboration. Meer informatie over GRADE vindt u in bijlage 14 van deze richtlijn en op www.gradeworkinggroup.org

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie

A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge
----	--

	afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Niveau van bewijs van de conclusies

1	Tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden